

**Titre:** Caractérisation de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine :  
Title: modélisation avec le modèle CircAdapt

**Auteur:** Tanguy Artz  
Author:

**Date:** 2019

**Type:** Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

**Référence:** Artz, T. (2019). Caractérisation de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine :  
Citation: modélisation avec le modèle CircAdapt [Master's thesis, Polytechnique Montréal].  
PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/3939/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**  
Open Access document in PolyPublie

**URL de PolyPublie:** <https://publications.polymtl.ca/3939/>  
PolyPublie URL:

**Directeurs de recherche:** Delphine Périé-Curnier, & Daniel Curnier  
Advisors:

**Programme:** Génie biomédical  
Program:

**POLYTECHNIQUE MONTRÉAL**

affiliée à l'Université de Montréal

**Caractérisation de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine : modélisation  
avec le modèle CircAdapt**

**TANGUY ARTZ**

Institut de génie biomédical

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

Génie biomédical

Juin 2019

© Tanguy Artz, 2019.

# **POLYTECHNIQUE MONTRÉAL**

affiliée à l'Université de Montréal

Ce mémoire intitulé :

## **Caractérisation de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine : modélisation avec le modèle CircAdapt**

présenté par **Tanguy ARTZ**

en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

**Nikola STIKOV**, président

**Delphine PÉRIÉ-CURNIER**, membre et directrice de recherche

**Daniel CURNIER**, membre et codirecteur de recherche

**Roch Listz MAURICE**, membre

## DÉDICACE

*Pères et mères sont les architectes de l'éducation*

*Plaute*

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d’abord à remercier ma directrice de recherche Madame Delphine Périé-Curnier ainsi que mon co-directeur de recherche Monsieur Daniel Curnier pour leur suivi et leur aide continue tout au long de ma maîtrise recherche. Vos connaissances scientifiques et votre dévouement pour des projets aussi nobles que le projet PETALE m’ont impressionné et guidé pendant mon double diplôme.

Je remercie Joost Lumens qui a pris le temps de répondre à mes questions et qui a su éclaircir mes doutes techniques en fin de maîtrise.

De même, je veux remercier la Fondation ARBOUR pour m’avoir accordé leur aide financière pendant ma dernière année d’études, ainsi que les bourses du CROUS et de MERMOZ et de Polytechnique Montréal qui m’ont accompagné au long de mon séjour au Canada.

Enfin, merci Papa, Maman, Rémy et Manon, ma famille à des milliers de kilomètres de moi et à qui je pense tous les jours. Papa, Maman, vous êtes la raison pour laquelle je peux vous remercier dans ces quelques lignes, en achevant mon mémoire, en achevant mes études supérieures.

## RÉSUMÉ

La chimiothérapie à base de doxorubicine est une des méthodes les plus efficaces pour le traitement de la Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) mais sa cardiotoxicité entraîne des séquelles cardiaques aux niveaux morphologique et fonctionnel causant de nombreux types de cardiomyopathies telles que l'insuffisance cardiaque. Les propriétés mécaniques du myocarde peuvent être un indicateur important de la viabilité du tissu et de l'insuffisance cardiaque. Des méthodes d'identification inverse basées sur des données IRM, les pressions intraventriculaires et des modèles éléments finis ont été proposées mais la pression mesurée par cathéter ne pouvait pas être considérée chez les enfants. Une cohorte de 47 volontaires guéris de LAL en rémission depuis plus de 5 ans a été divisée en 3 groupes distincts selon le niveau d'exposition à la molécule : Standard Risk (SR), High Risk (HR) et un groupe High Risk qui a reçu de la dexrazoxane, un agent cardioprotecteur (HRdex). Le modèle numérique paramétré du cœur humain CircAdapt, qui permet la simulation en direct de l'interaction entre les différentes parois du myocarde, peut être associé à des tests d'effort incrémentaux (couplage à une mesure hémodynamique par impédance avec PhysioFlow) et des données par acquisition Cardiaque par Résonnance Magnétique CMR (25 phases du cycle cardiaque) pour personnaliser les propriétés mécaniques de chaque patient. L'objectif de cette étude était de caractériser les changements au sein des propriétés mécaniques du ventricule gauche d'une cohorte de volontaires guéris de LAL selon leur appartenance aux groupes à risque à l'aide du modèle CircAdapt, de données de tests d'effort et d'imagerie CMR. Une analyse de sensibilité par la méthode de Morris a permis d'identifier les entrées les plus influentes du modèle CircAdapt. Ces paramètres ont ensuite été utilisés et optimisés dans une étude d'identification inverse afin de déterminer de manière personnalisée les propriétés cardiaques mécaniques des volontaires en minimisant la différence entre les volumes IRM et ceux obtenus avec CircAdapt. Les résultats ont été analysés à l'aide de tests ANOVA à une voie. L'analyse de sensibilité du modèle CircAdapt montre que la rigidité passive du ventricule gauche (LVS), sa contractilité active (LVC) et la chute de pression artérioveineuse (Pdrop) sont les entrées les plus influentes du modèle. Après identification inverse, aucune différence significative n'a été observée au sein des trois groupes à risque concernant LVS et LVC ( $p > 0.05$ ). Cependant, LVS semble être inférieur et LVC semble supérieur chez le groupe HR en comparaison avec les groupes SR et HRdex, tous les deux presque identiques à la valeur nominale du groupe témoin (CircAdapt). Aucune différence significative n'a été observée sur Pdrop entre les trois groupes ( $p > 0.05$ ) où HR

semble rester le plus proche de la valeur nominale de CircAdapt alors que SR et HRdex voient leurs valeurs augmenter. Il était attendu que les propriétés actives et passives du ventricule gauche du groupe SR, qui a reçu la dose la plus faible d'anthracyclines, soient similaires à celles des groupes sains. De plus, les résultats concernant le groupe HRdex suggèrent l'efficacité attendue de la dexrazoxane sur les propriétés mécaniques du ventricule gauche. L'augmentation de pression artérioveineuse suggère que le caractère cardioprotecteur de la dexrazoxane a provoqué une compensation de la fonction cardiaque à travers les composants périphériques de la chaîne respiratoire. Parmi les 47 volontaires de la cohorte d'étude, seuls 24 d'entre eux ont montré une optimisation correcte selon le seuil de discrimination choisi, diminuant la puissance des tests statistiques. L'utilisation des données CMR, du modèle CircAdapt et des tests PhysioFlow permet ainsi de quantifier de manière personnalisée les propriétés mécaniques du ventricule gauche à l'aide d'un procédé d'identification inverse et du modèle CircAdapt.

## ABSTRACT

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is currently treated using doxorubicin-based chemotherapy, which effectiveness has been proven. However, it induces a wide spectrum of dose-dependent cardiotoxicity affecting the myocardium at both morphological and functional levels. The mechanical properties of the myocardium could be adequate indicators of the tissue's viability. Reverse identification methods based on MRI, intraventricular pressure measurements and finite element models were proposed but the pressure measured by catheter cannot be considered in children. Forty-seven ALL cured volunteers were prospectively included and divided into 3 groups according to their exposition risk to doxorubicin: standard risk (SR), high risk (HR) and high-risk group who received dexrazoxane, a cardioprotective agent (HRdex). The parameterized numerical model CircAdapt, which enables live simulation of the interaction between the different walls of the myocardium, can be associated to exercise tests (impedence coupled measure using PhysioFlow) and CMR data to personalize tissue's properties. The objective of this study was to characterize subtle changes in the mechanical properties of the left ventricle in a cohort of childhood ALL cured volunteers according to their prognostic risk using the CircAdapt model combined to exercise tests data and cine-MRI images. A sensitivity analysis of the CircAdapt model was performed using the Morris method to identify the most influencing parameters. These parameters were then included in an optimization problem to personalize the cardiac mechanical properties from the minimization of the difference between the MRI volumes and the CircAdapt estimated volumes. A one-way ANOVA was performed on the optimized parameters to compare the risk groups. The sensitivity study of the CircAdapt model showed that the left ventricle stiffness (LVS), the left ventricle contractility (LVC) and the arteriovenous pressure drop (Pdrop) were the most influencing parameters. No significant differences were observed on LVS and LVC between the three groups ( $p > 0.05$ ) in the reverse identification study. However, LVS tends to be smaller while LVC tends to be higher in HR group as compared to SR and HRdex that both are almost identical and the closest to the and "CircAdapt healthy groups". No significant differences were observed on Pdrop between the three groups ( $p > 0.05$ ). The HR group appears to be the closest to the nominal values of CircAdapt while increasing for SR and HRdex groups. Both passive and active mechanical properties of the left ventricle of the SR group, who received the lowest dose of anthracycline, were expected to be similar to the ones of healthy volunteers. Moreover, the HRdex group results, who received a cardioprotective agent, are suggesting an expected effectiveness of



the dexrazoxane on the mechanical properties of the left ventricle. The large increase of the arteriovenous pressure drop in the HRdex group (three time the nominal value) suggested a compensation of the functional condition of the heart by the central nervous system through the peripheral components of the oxygen delivery chain. Among the 47 volunteers, only 24 of them showed reliable optimization results according to the chosen threshold, decreasing the power of the statistical tests. Volumes extracted from cine-MRI images coupled to incremental exercise data and CircAdapt allowed the quantification of the mechanical properties of the left ventricle using a reverse material identification approach based on the CircAdapt model.

## TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	III
REMERCIEMENTS .....	IV
RÉSUMÉ.....	V
ABSTRACT .....	VII
TABLE DES MATIÈRES .....	IX
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES FIGURES.....	XIII
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	XIV
LISTE DES ANNEXES .....	XV
CHAPITRE 1 INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE .....	3
2.1 Propriétés mécaniques actives et passives du cœur .....	3
2.2 La leucémie aiguë lymphoblastique, son traitement et ses séquelles.....	3
2.2.1 La leucémie aiguë lymphoblastique.....	3
2.2.2 La chimiothérapie à base de doxorubicine et sa cardiotoxicité induite.....	5
2.2.3 Le caractère cardioprotecteur de la dexrazoxane .....	6
2.3 Les modèles numériques paramétrés du cœur humain.....	7
2.3.1 Les modèles à paramètres distribués .....	7
2.3.2 Les modèles à éléments localisés .....	8
2.3.3 CircAdapt .....	9
2.4 Analyse de sensibilité.....	11
2.4.1 Principe général.....	11
2.4.2 La méthode de Morris .....	12

2.5	Méthodes d'identification inverse .....	13
CHAPITRE 3 DÉMARCHE SCIENTIFIQUE ET ORGANISATION DU PROJET .....		15
3.1	Démarche scientifique .....	15
3.1.1	Pertinence de l'utilisation des propriétés mécaniques du myocarde .....	15
3.1.2	Choix du modèle paramétré CircAdapt .....	15
3.1.3	Analyse de sensibilité de CircAdapt .....	16
3.1.4	Méthode d'identification inverse .....	17
3.2	Objectifs d'étude .....	17
CHAPITRE 4 ARTICLE 1 - DOXORUBICIN INDUCED CARDIOTOXICITY HIGHLIGHTED FROM THE COMBINATION OF CMR, EXERCISE TESTS AND CIRCADAPT MODEL .....		18
4.1	Abstract.....	21
4.2	Introduction.....	23
4.3	Methods.....	25
4.3.1	Cohort and underwent tests .....	25
4.3.2	Cardiovascular model description .....	26
4.3.3	Sensitivity analysis of the CircAdapt model .....	27
4.3.4	Cardiac mechanical properties from inverse material parameters identification .....	28
4.4	Results.....	29
4.4.1	Sensitivity analysis of the CircAdapt model .....	29
4.4.2	Cardiac mechanical properties from inverse material parameters identification .....	29
4.5	Discussion .....	30
4.5.1	Sensitivity analysis of the CircAdapt model .....	30
4.5.2	Cardiac mechanical properties from inverse material parameters identification .....	31
4.5.3	Limitations of this study.....	31

4.5.4	Conclusion.....	32
4.6	Conflict of interest statement .....	33
4.7	Acknowledgements.....	33
4.8	Funding.....	33
4.9	References.....	34
4.10	Tables.....	37
4.11	Liste of figures.....	39
CHAPITRE 5	DISCUSSION GÉNÉRALE .....	46
CHAPITRE 6	CONCLUSION .....	48
REFERENCES	.....	50
ANNEXES	.....	53

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 Corrélation linéaire entre dose administrée de doxorubicine et probabilité de développement de cardiotoxicité.....	6
Table 4.1 : Discretization and description of the 23 inputs investigated in the sensitivity analysis .....	37
Table 4.2 : Details of the discretization used for the optimization. The size of the optimization table was determined as a balance between the results accuracy and the simulation time.....	38
Table 4.3 : 24 best results of the optimization loop. Volunteers whose volume difference was less than 12 mL (median value of all the differences). Extreme, median, mean values and standard deviations are compared to the nominal values of the model (LVS and LVC at 100 and Pdrop at 11mmHg).....	38

## LISTE DES FIGURES

Figure 2-1 Développement des cellules sanguines, image issue de <a href="http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/acute-lymphocytic-leukemia/?region=qc">http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/acute-lymphocytic-leukemia/?region=qc</a> .....	4
Figure 2-2 Modèle CircAdapt : sa décomposition en différents modules permettant la simulation de l'interaction entre les cœurs droit et gauche. Schéma issu de l'article d'Arts et al. [15] .....	9
Figure 4-1 .....	40
Figure 4-2 .....	41
Figure 4-3 .....	42
Figure 4-4 .....	43
Figure 4-5 .....	44
Figure 4-6 .....	45

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

$\mu^*$	Médiane absolue des Elementary Effects
3D	3 dimension
CMR	(Examen) Cardiaque par Résonnance Magnétique
HR	Haut Risque
HRdex	Haut Risque avec Dexrazoxane
IRM	Imagerie par Résonnance Magnétique
LAL	Leucémie Aigüe Lymphoblastique
LVC	Left Ventricle Contractility : Contractilité active du ventricule gauche
LVS	Left Ventricle Stiffness : Rigidité passive du ventricule gauche
OAT	One At The Time
Pdrop	Arteriovenous Pressure Drop : Chute de pression artérioveineuse
SR	Risque Standard
$\sigma$	Déviati on standard des Elementary Effects

## LISTE DES ANNEXES

Annexe A Résultats de la méthode de morris sur le volume du ventricule droit – classement des entrées.....	53
Annexe B-1 Résultats de la méthode de morris sur le volume du ventricule droit – Graphe de synthèse .....	54
Annexe B-2 Résultats de la méthode de morris sur le volume du ventricule droit – Graphe de synthèse – zoom sur données superposées .....	55
Annexe C Résultats de la méthode de morris sur la pression du ventricule gauche – classement des entrees.....	56
Annexe D-1 Résultats de la méthode de morris sur la pression du ventricule gauche – Graphe de synthèse .....	57
Annexe D-2 Résultats de la méthode de morris sur la pression du ventricule gauche – Graphe de synthèse – zoom sur données superposées .....	58
Annexe E Résultats de la méthode de morris sur la pression du ventricule droit – classement des entrees.....	59
Annexe F-1 Résultats de la méthode de morris sur la pression du ventricule droit – Graphe de synthèse .....	60
Annexe F-2 Résultats de la méthode de morris sur la pression du ventricule droit – Graphe de synthèse – zoom sur données superposées .....	61



## CHAPITRE 1 INTRODUCTION

Chaque année près de 17.5 millions de morts sont causées par des maladies cardiovasculaires, soit environ 30% de l'ensemble des décès annuels dans le monde [1]. Parmi ces maladies, l'insuffisance cardiaque est une pathologie progressive dont le décès s'ensuit dans les cas les plus graves. Actuellement, parmi les meilleurs façons de combattre ces pathologies, on retrouve la prévention ainsi que le diagnostic précoce. Cette maîtrise recherche s'intègre au projet PETALE du Centre Hospitalier Universitaire Ste-Justine qui s'intéresse aux effets secondaires à long terme chez les volontaires guéris de Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL). Bien qu'aujourd'hui plus de 85% des enfants atteints de LAL survivent, des conséquences psychosociales et médicales découlant de la maladie et des nouveaux traitements utilisés peuvent être considérables. La chimiothérapie à base de doxorubicine est une des méthodes les plus efficaces pour le traitement de la LAL [2] mais sa cardiotoxicité entraîne des séquelles cardiaques telles que l'insuffisance cardiaque [3]. Une cohorte de près de 251 volontaires âgés de moins de 19 ans au moment du diagnostic de LAL et qui sont aujourd'hui en rémission depuis plus de 5 ans post-diagnostic constitue la charnière du projet PETALE. Plusieurs études cliniques ont été réalisées sur cette cohorte [4-9] et parmi ces dernières figurent des tests d'efforts effectués par l'intermédiaire du dispositif PhysioFlow. Les performances physiques des volontaires sont diversifiées et n'étaient pas un critère d'inclusion dans la cohorte d'étude. La cohorte a été différenciée en trois groupes de niveau de risque d'exposition à la doxorubicine. Chacun des volontaires de la cohorte a dans un premier temps effectué des tests d'effort incrémentaux au cours desquels leurs signaux hémodynamiques furent acquis et dans un second temps, seuls 47 d'entre eux ont effectué des examens cardiaques par résonnance magnétique (CMR) ce qui a permis de récupérer les volumes de leur ventricule gauche au repos. Ces 47 volontaires (27 femmes, 20 hommes) forment alors la cohorte d'étude de projet.

Le remodelage biologique des tissus est largement causé par les contraintes mécaniques ressenties par les cellules [10-12]. C'est pour cela que les propriétés mécaniques du myocarde sont un indicateur important de la viabilité du tissu et de l'insuffisance cardiaque. L'objectif à long terme de ce projet de recherche est de fournir de nouveaux outils d'imagerie de diagnostic et de nouvelles techniques de modélisation permettant l'évaluation robuste in vivo des propriétés mécaniques dans les tissus cardiaques pour le suivi des jeunes patients à risque de développer une insuffisance

cardiaque, pour une intervention précoce et un ajustement thérapeutique. Au sein du projet PETALE, un modèle éléments finis du cœur a été développé mais doit posséder en donnée d'entrée la pression intraventriculaire. Cependant, pour des raisons éthiques et ergonomiques, la mesure de cette pression ne peut être obtenue directement sur des enfants puisque son procédé d'obtention est invasif et que l'instrumentation utilisée est parfois inadaptée pour de jeunes patients. Dès lors, afin de pouvoir calculer les pressions intraventriculaires au repos et à l'effort, le modèle numérique paramétré du cœur CircAdapt est utilisé. Ce modèle est un simulateur numérique du système cardiovasculaire humain et est composé des chambres cardiaques, des valves, des vaisseaux sanguins et des microcirculations périphériques [13-15]. Il permet de simuler les pressions sanguines, les volumes et les flux sanguins dans le cœur et dans le système circulatoire périphérique battement par battement. Le modèle incorpore un module qui permet de représenter l'adaptation de la taille et de la structure des tissus cardiovasculaires de façon à normaliser le chargement mécanique. Cependant, ce modèle n'est pas adapté à représenter le cœur à l'effort lors d'un exercice physique intense. Malgré sa robustesse à simuler réalistiquement les mécanismes cardiaques face aux maladies cardiovasculaires, le modèle CircAdapt souffre du même problème que les autres modèles équivalents : le nombre de variables qui le composent. Pour pouvoir adapter CircAdapt à chaque patient, il faut comprendre comment interagissent chacun des modules qui le composent et maîtriser l'interaction de ses entrées avec ses sorties. L'objectif de ce projet de maîtrise consiste à caractériser les propriétés mécaniques cardiaques de chaque patient de la cohorte à l'aide d'une méthode d'identification inverse, des données IRM, des tests d'efforts et du modèle CircAdapt.

Dès lors, le second chapitre de ce mémoire sera consacré à une revue de littérature critique sur les différents modèles numériques paramétrés du cœur humain ainsi que les méthodes d'analyse de sensibilité. Il présente aussi de manière générale les mécanismes responsables de la LAL et de la cardiotoxicité induite par la chimiothérapie. Le troisième chapitre aura pour vocation de présenter la démarche de l'ensemble du travail de recherche et l'organisation générale du document ainsi que les objectifs d'étude. Le quatrième chapitre, sous forme d'article scientifique, présentera les méthodes utilisées pour mener à bien la méthode d'identification inverse et mettra en avant les résultats obtenus au cours de cette maîtrise recherche ainsi qu'une discussion objective de ces derniers.

## CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE

### 2.1 Propriétés mécaniques actives et passives du cœur

Le cœur humain alterne contraction et expansion durant ses mécanismes d'injection et éjection de sang à travers sa circulation pulmonaire et systémique. La composition et l'architecture du tissu du myocarde permet au cœur de jouer le rôle d'une pompe biologique permettant l'approvisionnement en sang et oxygène dans tout le corps. Les propriétés mécaniques actives et passives du cœur régulent ces mécanismes et leur modélisation a évolué au cours du temps. En 1892, Wood [16] utilisait les lois de Laplace pour modéliser les parois du ventricule gauche selon la théorie des parois minces. Les lois classiques d'élasticité s'appliquaient alors aux tissus cardiaques en considérant le myocarde comme un milieu homogène, isotrope et élastique et où les contraintes ressenties par les parois ventriculaires n'étaient que fonction des pressions ventriculaires. Plusieurs modèles de parois ventriculaires adoptèrent complètement ou en partie ces hypothèses pendant des années [17-19] mais elles furent remises en question avec le temps. Janz et al. [20] ont montré que considérer le cœur comme non-homogène était nécessaire afin de pouvoir déterminer les contraintes dans les fibres cardiaques. Le modèle de Mirsky [21, 22] a mis en avant le caractère anisotropique et non homogène du myocarde qui permet, en quantifiant les propriétés mécaniques du cœur, de calculer plus facilement les contraintes ressenties dans les parois. Aujourd'hui les modèles sont plus développés où par exemple les tissus cardiaques sont considérés orthotropes hyperélastiques [23] ou encore sont développés en éléments finis 3D où la modélisation des ventricules et de leur interaction à travers le septum permet de simuler plus précisément les fonctions ventriculaires et les propriétés des tissus du myocarde [24-26].

### 2.2 La leucémie aiguë lymphoblastique, son traitement et ses séquelles

#### 2.2.1 La leucémie aiguë lymphoblastique

D'après la Société Canadienne du cancer, la leucémie aiguë lymphoblastique est une forme de cancer se développant au sein des cellules souches du sang. Ces dernières forment la structure de

base des différentes cellules du sang en prenant plusieurs formes distinctes aux fonctions uniques. Lors de leur développement, ces cellules souches se transforment en cellules blastiques dites « blastes » qui sont considérées comme des cellules immatures. Chez les personnes atteintes de LAL, il y a un développement anormal des blastes dont la surproduction empêche la maturation de toutes ces cellules. Dès lors, les cellules immatures vont s'approprier le rôle des cellules sanguines fonctionnelles ce qui les empêchera d'accomplir leur fonction première. Une fois la LAL diagnostiquée, on réfère ces cellules blastiques aux cellules leucémiques.

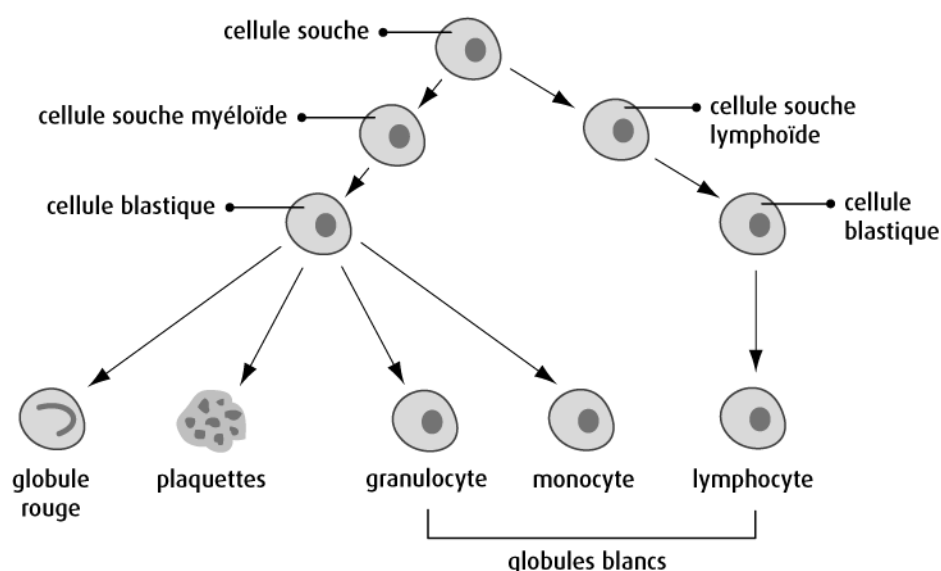


Figure 2-1 Développement des cellules sanguines, image issue de <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/acute-lymphocytic-leukemia/?region=qc>

Les différents types de leucémie sont classés à partir du type de cellule souche du sang au sein de laquelle la maladie est née. Lorsque ces cellules suivent leur développement, elles deviennent des cellules souches lymphoïdes ou myéloïdes.

La leucémie lymphoblastique cible les lymphoïdes anormaux. Habituellement, ces derniers deviennent des lymphocytes (type de globule blanc), dont il existe 3 types, les lymphocytes B, T et les cellules tueuses naturelles (NK), et qui peuvent être habituellement trouvés dans le sang ainsi que dans le système lymphatique au sein, entre autres, de la rate et des ganglions lymphatiques. Leur rôle premier est de combattre les infections et les cellules anormales. La rapidité du

développement et de l'évolution de la maladie classe les leucémies en plusieurs subdivisions. La LAL apparaît soudainement et son développement approxime les quelques jours aux quelques semaines. Dans d'autres cas, la leucémie se développe très lentement en plusieurs mois et parfois quelques années, on l'appelle alors la leucémie chronique. La LAL touche les cellules souches lymphoïdes anormales et dès sa naissance, son évolution est rapide. Ce type de leucémie touche le plus fréquemment les jeunes enfants avec une certaine prédominance chez les garçons. Au contraire, chez l'adulte, la LAL est le type de leucémie le moins courant. Parmi les adultes atteints de LAL, environ 25% d'entre eux voient leurs cellules leucémiques porter le chromosome Philadelphie (Ph) qui est une anomalie chromosomique qui survient après la naissance : on dit qu'il s'agit d'une anomalie chromosomique acquise.

### **2.2.2 La chimiothérapie à base de doxorubicine et sa cardiotoxicité induite**

Parmi les traitements classiques de la LAL, la chimiothérapie à base de doxorubicine, un agent appartenant à la famille des anthracyclines, a vu son efficacité être reconnue [2]. Cette dernière est pratique courante en oncologie depuis la fin des années 1960. Elle est à la fois efficace chez les tumeurs qui y répondent le plus telles que les tumeurs mammaires, les carcinomes œsophagiens, le sarcome de Kaposi ou encore les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens mais aussi chez les tumeurs qui y répondent moins car la molécule a toujours des effets bénéfiques gastriques, pancréatiques et au foie. Cependant, cette efficacité est en partie compromise par une cardiotoxicité induite à large spectre dépendant de la dose appliquée. Chatterjee et al. [3] font mention de cette cardiotoxicité qui affecte le cœur à la fois morphologiquement et fonctionnellement. Les symptômes se rapprochent de la cardiomyopathie dilatée. Les quatre chambres cardiaques peuvent être dilatées mais les dilatations aggravées des ventricules et oreillettes sont beaucoup moins communes que dans le cas de cardiomyopathies dilatées ischémiques et non-ischémiques. De même, les cardiomyopathies causées par cette cardiotoxicité entraînent une réduction de la fonction contractile et de la fraction de l'éjection ventriculaire qui s'accompagne aussi d'un dysfonctionnement diastolique. Au niveau des propriétés mécaniques des tissus cardiaques, l'épaisseur des parois du ventricule gauche sont touchées et ainsi les contraintes appliquées sont plus importantes. Les causes exactes de cette cardiotoxicité sont encore aujourd'hui incomprises [2], mais la littérature avance que les radicaux libres ont une certaine responsabilité [27, 28]. Selon la Société Canadienne du cancer, un radical libre est une molécule instable réagissant avec facilité

aux autres molécules. Ces molécules se forment naturellement au cours des processus chimiques nécessaires à la reproduction, la croissance et le fonctionnement des cellules. Dans certains cas, les radicaux libres endommagent les autres cellules en s'y accumulant, ce qui augmente le risque de cancer. La structure chimique de la doxorubicine favorise la production de radicaux libres et le stress oxydatif en augmentation peut mener à des changements au niveau subcellulaire du myocarde.

De plus, la probabilité d'occurrence d'une cardiotoxicité induite par la chimiothérapie dépend directement de la dose de doxorubicine administrée et la corrélation linéaire entre ces deux paramètres a été étudiée dans la littérature [29-31] et est renseignée dans le Tableau 2-1 ci-dessous.

Tableau 2.1 Corrélation linéaire entre dose administrée de doxorubicine et probabilité de développement de cardiotoxicité.

<b>Dose administrée</b>	<b>500-550 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>551-600 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>601-999 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>1000 mg/m<sup>2</sup></b>
<b>Probabilité de développement</b>	4%	18%	36%	50%

### 2.2.3 Le caractère cardioprotecteur de la dexrazoxane

La dexrazoxane est une molécule dont la structure lui permet de chélater les métaux et ainsi empêcher toute formation de complexe organométallique [32]. Sachant qu'un des effets de l'administration de doxorubicine est de pouvoir former des complexes avec le fer qui sont propices à la formation des radicaux libres, la dexrazoxane pourrait alors séparer doxorubicine et fer et ainsi inhiber la formation d'un stress oxydatif [33]. Son utilisation n'est pourtant adaptée que dans des cas précis de cancer puisque des résultats dans la littérature [34] ont mis en évidence le risque chez les jeunes enfants de développer des infections graves ou encore des cancers secondaires après avoir utilisé de la dexrazoxane. D'autres résultats soutiennent le caractère cardioprotecteur de la dexrazoxane, caractérisé par une prévention de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine à long

terme, la réduction de l'apoptosis, la diminution du remodelage métabolique cardiaque et la protection de la mitochondrie du myocarde face aux lésions génétiques et fonctionnelles [35].

## 2.3 Les modèles numériques paramétrés du cœur humain

Afin de suivre l'évolution de l'état cardiovasculaire d'un patient pour un diagnostic, une planification de traitement ou son suivi, il peut être nécessaire d'accéder à certains renseignements comme les pressions intraventriculaires. Une possibilité est d'installer un cathéter équipé d'un capteur de pression optique dans le ventricule. Mais cette méthode est très invasive et peut entraîner beaucoup de complications. C'est pourquoi des modèles mathématiques de plus en plus puissants régis par des lois physiques et physiologiques ont été développés au cours des dernières années, grâce notamment à l'amélioration des connaissances physiologiques et à la puissance grandissante des ordinateurs comme le soulignent Arts. et al.[15]. Les formulations mathématiques du système cardiovasculaire sont principalement divisées en deux types de modèles : les modèles à paramètres distribués et à paramètres localisés.

### 2.3.1 Les modèles à paramètres distribués

Dans ces modèles, les pressions et les flux peuvent être décrits par des équations différentielles. Ils sont fonction du temps et de l'espace. Un exemple est l'adaptation du modèle du cœur conçu à l'origine par Peskin représentant une section de la partie gauche du cœur [36]. Le modèle décrit le flux sanguin et le mouvement de l'oreillette et du ventricule gauche au cours du cycle cardiaque. Il représente les tissus du cœur comme des frontières élastiques, infiniment minces et sans masse, totalement immergées dans le sang, qui exercent une force sur le fluide et qui sont entraînées par la vitesse du fluide. Le battement du cœur ainsi modélisé est induit par successivement des relaxations et des contractions des muscles cardiaques.

### 2.3.2 Les modèles à éléments localisés

Ces modèles sont obtenus en discrétisant les équations différentielles régissant le fonctionnement du cœur. Ces équations discrétisées comprennent un système d'équations différentielles ordinaires, où chaque variable discrétisée définit un élément. Un exemple de ce type de modèle est la version modifiée du premier modèle permettant de décrire le système cardiovasculaire établi en 1733, le modèle Windkessel [37]. Le principe de ces modèles est de diviser le système en différentes sections, considérées comme homogènes. Les modèles à éléments regroupés peuvent être eux-mêmes divisés en deux sous-catégories.

La première catégorie est constituée de modèles non pulsatifs basés sur des variantes de la loi de Starling qui décrit le fonctionnement du ventricule cardiaque : la force contractile qui permet au cœur de s'adapter à la précharge est fonction de l'étirement de sa fibre myocardique. On pourrait citer par exemple le modèle d'Ottesen [36], qui est divisé en un compartiment artériel et un compartiment veineux, et un terme source qui modélise l'effet du ventricule gauche. Un tel modèle permet de fournir la pression intraventriculaire, la pression aortique, et des courbes d'écoulement ventriculaire semblables à celles observées sur l'homme d'après ce qui peut être trouvé dans la littérature, mais aussi des pressions artérielles et veineuses qui reflètent la distribution de pressions à la fois dans les circuits systémiques et pulmonaires.

La seconde catégorie est composée des modèles pulsatifs, ce qui signifie que le cœur est guidé par l'élastance qui varie dans le temps. De nombreux modèles ont été développés, de celui de Grodins et al. qui fut un des premiers modèles développé (1954), très simplifié et analogue à un circuit électrique composé de deux résistances et quatre compliances, à des modèles beaucoup plus développés comme celui de Ursino et al. (2003) qui intègre beaucoup plus de modules fonctionnels [38].

Même si le fonctionnement du cœur est très complexe, ces modèles ont un concept relativement simple. Le système cardiovasculaire est divisé en un certain nombre de zones ou compartiments, et les flux sanguins qui circulent entre ces différents compartiments doivent être conservés. La différence entre le flux entrant et sortant de chaque zone crée un changement de volume, et les vaisseaux résistent à la contrainte de cisaillement induite par ces flux.

Ces différents modèles semblent donc réussir à reproduire la complexité du fonctionnement du système cardiovasculaire. Pourtant, la grande quantité de paramètres nécessaires mais souvent



inconnus à intégrer au modèle semble être un problème majeur. En effet, les valeurs de ces paramètres varient d'une personne à l'autre, et d'autant plus chez les personnes malades [15]. C'est pourquoi on ne retrouve que de rares modèles adaptés pour des simulations de cœur de patients pour des applications médicales, et c'est pour cela qu'il a été décidé de faire notre modélisation sur le modèle CircAdapt.

### 2.3.3 CircAdapt

Le modèle CircAdapt est constitué de quatre types d'éléments différents tels qu'indiqué dans la Figure 2-2 : des chambres, des tubes, des valves et des résistances.

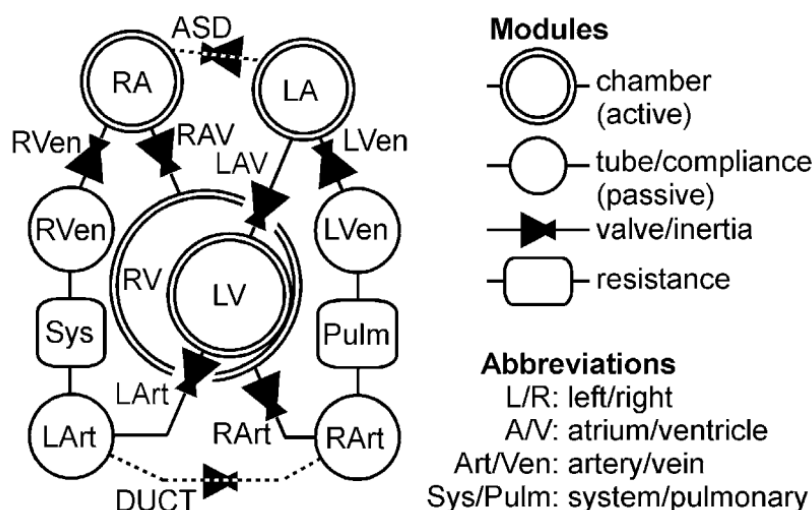


Figure 2-2 Modèle CircAdapt : sa décomposition en différents modules permettant la simulation de l'interaction entre les cœurs droit et gauche. Schéma issu de l'article d'Arts et al. [15]

Le cœur est constitué de quatre chambres. Le modèle est composé de trois parois épaisses couplées mécaniquement, afin de modéliser l'interaction du ventricule gauche sur le ventricule droit [39]. Les artères et les veines sont simulées par des tubes de compliance non linéaire, avec une impédance non linéaire caractéristique des ondes de pression. Les chambres sont reliées aux tubes par des valves avec une inertie et des pertes de charge de Bernoulli. Ces valves permettent également de simuler les particularités liées au passage de flux dans des orifices tels que la communication interauriculaire.

Ce modèle permet par exemple de générer des tracés de variables hémodynamiques comme les pressions ou les flux sanguins en fonction du temps lors d'un cycle cardiaque.

Mais la véritable particularité du modèle CircAdapt est que le modèle est capable d'adapter sa propre géométrie de telle sorte que les charges mécaniques dans les tissus soient semblables à celles en réalité. Ainsi, la géométrie de chaque module se génère automatiquement, ce qui permet de réduire conséquemment le nombre de paramètres, et de rendre le modèle unique en son genre. En effet, la plupart des pathologies proviennent d'un trouble localisé, alors que les autres règles d'adaptation ne changent pas. C'est ce comportement qui est adopté par CircAdapt lors de la modélisation de chaque module, ce qui le rend très prometteur pour la simulation de pathologies, les diagnostics et les traitements et suivis de maladies. Lorsqu'un trouble pathologique isolé apparaît, il est attendu qu'une série de réponse adaptative démarre, ce qui donnera une combinaison d'événements caractéristiques de cette pathologie. On pourra alors aussi déterminer quelles sont les causes d'une pathologie dans le but de trouver un traitement spécifique.

Par ailleurs, certains modules du modèle peuvent être remplacés et améliorés de telle sorte que le modèle devienne encore plus réaliste et que les résultats se rapprochent encore plus de la réalité physiologique dans un cas particulier, comme en réponse à une certaine pathologie. Par exemple, il est possible de donner des règles d'adaptation différentes aux artères et aux veines et qui varient avec l'âge pour une description plus précise.

On relèvera cependant des limites à ce modèle. Tout d'abord, le modèle CircAdapt donne accès aux volumes et pressions qui sont difficiles d'accès chez les volontaires et donc il est compliqué de valider le modèle. Ensuite, le modèle ne possède que peu de paramètres en entrée, et on ne peut alors prendre en compte la variation dans la géométrie des ventricules et des oreillettes d'un patient à un autre. Le modèle étant très simple, on pourra penser que le résultat ne prendra pas en compte l'ensemble des variations pour chaque patient des différentes pressions qui sont complexes. Enfin, le modèle de base est très simple et peut nécessiter de remplacer certains modules afin d'obtenir un modèle plus réaliste et plus proche du cas particulier voulant être étudié.

## 2.4 Analyse de sensibilité

### 2.4.1 Principe général

Soit le modèle mathématique suivant, formé d'un ensemble de variables d'entrée aléatoires  $X = (X_1, \dots, X_p)$ , d'une fonction déterministe  $f$ , et d'un ensemble de variables de sortie  $Y$  (ou réponses) aléatoires.

$$\begin{array}{l} f: \mathbb{R}^p \rightarrow \mathbb{R} \\ X \mapsto Y = f(X) \end{array}$$

La fonction déterministe  $f$  du modèle peut être sous toute forme (système d'équations différentielles, système numérique paramétré...). L'analyse de sensibilité cherche à étudier le comportement de perturbations appliquées aux entrées du modèle sur la réponse. Il existe globalement trois méthodes d'analyse de sensibilité : les méthodes de screening, l'analyse de sensibilité locale et l'analyse de sensibilité globale. Les méthodes de screening s'intéressent qualitativement à l'importance des variables d'entrée sur la variabilité de la réponse du modèle. Elles permettent alors de classer les variables d'entrées en fonction de leur degré d'influence sur la variabilité de la réponse. Elles sont basées sur la discrétisation des entrées en niveaux permettant ainsi d'analyser rapidement le comportement du code étudié, ce sont les méthodes les plus adaptées pour les grands nombres d'entrée à étudier. On retrouve la méthode de Morris [\[40\]](#) parmi ces méthodes, c'est celle qui est considérée la plus complète mais aussi la plus coûteuse. Globalement les méthodes de screening peuvent devenir très coûteuses mais certaines adaptations peuvent remédier à ce problème : on retrouve dans la littérature le screening par groupes de Dean and Lewis [\[41\]](#) et la méthode de bifurcation séquentielle de Bettonvil and Kleijnen [\[42\]](#) qui permet de réduire le coût de l'algorithme lorsque le nombre de simulations est plus petit que le nombre d'entrées étudiées. On retrouve aussi la méthode de Montgomery [\[43\]](#) qui est adaptée dans le cas où il y a autant d'entrées étudiées que de simulations à effectuer.

Les analyses de sensibilité locale et globale sont des méthodes d'analyse quantitatives, qui en plus d'établir une hiérarchie au sein des variables d'entrée, permettent de quantifier les écarts au sein

de cette hiérarchie. L'analyse de sensibilité locale étudie comment de petites perturbations autour d'une valeur nominale  $x^0 = (x_1^0, \dots, x_p^0)$  des entrées modifie la sortie. L'approche OAT (One At a Time), la méthode d'analyse locale la plus classique [44-46], consiste à calculer ou estimer les indices de sensibilité définis par cette relation :

$$S_i = \frac{\partial y}{\partial x_i}(x_1^0, \dots, x_p^0)$$

Ces indices révèlent l'effet sur la valeur de la sortie  $Y$  de perturbations des variables  $x_i$  autour d'une valeur nominale  $x_i^0$ . Les méthodes locales s'intéressent donc aux dérivées partielles ou différences finies qu'elles utilisent comme indices de sensibilité [47]. Enfin, l'analyse de sensibilité globale étudie la variabilité de la sortie du modèle au sein de son domaine de variation, on y retrouve notamment la méthode de Sobol, très adaptée aux modèles non linéaires et non monotones [48]. Comme l'analyse locale, elle étudie comment la variabilité des entrées se répercute sur celle de la sortie mais dans ce cas en déterminant quelle part de variance de la réponse est due à un ensemble d'entrées, son utilisation est multiple, allant de prise de décision [49] à la vérification de calibration [50]. Globalement, pour différencier les deux méthodes, l'analyse locale s'intéresse à la valeur de la réponse, alors que l'analyse globale s'intéresse à sa variabilité.

## 2.4.2 La méthode de Morris

La méthode de Morris est une méthode de screening locale qui se base sur la théorie des *Elementary Effects* proposée par Morris en 1991 [40]. Une trajectoire se décompose en des variations locales de chaque entrée du modèle étudié et se termine lorsque chacune des entrées a été perturbée une seule fois. Pour un vecteur entrée  $(X_i)_{i \in \{1, \dots, k\}}$  on définit son « elementary effect » selon la composante  $i$  :  $EE_i = \frac{y(X + \Delta e_i) - y(X)}{\Delta}$  où  $\Delta$  prend valeur dans  $\{1/(p-1), \dots, 1/(p-1)\}$  où  $p$  représente le nombre de niveaux de la trajectoire, c'est-à-dire la taille du pas de discrétisation des ensembles de variation des entrées. Le vecteur entrée est choisi dans son espace de variation  $Q$  de dimension  $k \times p$  de telle sorte qu'il soit toujours dans l'ensemble en lui appliquant une variation  $\Delta e_i$  [40]. Pour chaque entrée  $i$ , une distribution finie aléatoire « d'elementary effects » notée  $F_i$  est obtenue. Deux mesures statistiques  $\mu$  et  $\sigma$  sont alors utilisées sur ces distributions pour l'analyse de sensibilité. La première mesure  $\mu$  permet de juger de l'influence d'une entrée sur la réponse étudiée et  $\sigma$  permet

de caractériser les effets de non-linéarité et d'interdépendance des variables. Pour un nombre de  $k$  trajectoires on définit les deux mesures ainsi :

$$\mu_i = \sum_{k=1}^r EE_{i,k}$$

$$\sigma_i = \sqrt{\frac{1}{r-1} \sum_{k=1}^r (EE_{i,k} - \mu_i)^2}$$

Leur quotient permet de classer les entrées en 3 critères : 1. Comportement négligeable (faibles  $\mu$  et  $\sigma$ ). 2. Entrée avec comportement linéaire et additif (grand  $\mu$  et faible  $\sigma$ ). 3. Comportement non linéaire ou interdépendant avec d'autres variables d'entrée (grand  $\sigma$ ) [51].

La mesure en médiane absolue  $\mu^*$  (médiane parmi les valeurs absolues des « elementary effects ») peut être choisie à la place de  $\mu$  afin de résoudre les erreurs dues au signe variable des « elementary effects ». Campolongo et al. mettent en évidence l'inefficacité de la mesure en moyenne dans les cas où il y a un grand nombre d'entrée et de sorties [52].

De même, Menberg et al. (2016) [53] soutiennent dans leur travail que l'utilisation des médianes est plus adaptée à celle des moyennes mais dans les deux cas, pour s'assurer d'une convergence des résultats, un nombre de trajectoires important est nécessaire (au-delà de  $r=120$  trajectoires les changements de résultat sont moins fréquents). Ils y stipulent que l'utilisation de la méthode de Morris peut donner des résultats biaisés par des simulations extrêmes qui faussent les moyennes. Ils proposent alors une méthode simple de remédier à ce problème en augmentant drastiquement le nombre de simulations à effectuer.

## 2.5 Méthodes d'identification inverse

Les méthodes d'identification inverse cherchent à déterminer des variables inconnues en optimisant leurs valeurs à partir de données d'observations qui sont causées par ces dernières. La méthode est dite inverse car c'est à partir des résultats qu'on détermine les causes. Neuman a classifié ces méthodes en deux catégories : les méthodes directes et indirectes [54]. Les méthodes

directes considèrent les paramètres d'un modèle comme des variables dépendantes et le but est d'optimiser une ou plusieurs fonctions objectif. On retrouve dans la littérature des exemples de ces méthodes comme la méthode de Galerkin [55] appliquée à la transmissivité d'aquifère ou encore la méthode de dissipation d'énergie de Nelson [56]. Cependant, ces méthodes interpolent leurs données d'observation, ce qui peut causer, sans prendre en compte les méthodes d'échantillonnage, des erreurs dans les résultats d'identification. De plus, les données d'observation doivent répondre à un critère de régularité afin de minimiser l'instabilité des solutions. Les méthodes indirectes se basent sur la donnée d'un seuil d'erreur sur la sortie où itérativement des estimations de paramètres sont faites jusqu'à ce que la sortie du modèle soit suffisamment proche de la sortie mesurée. On y retrouve entre autres la méthode des filtres de Kalman [57] qui estime de manière récursive les paramètres à partir de mesures indirectes et incertaines. L'avantage de cette méthode est qu'elle peut être appliquée dans des problèmes avec peu de données d'observation et où la minimisation ne demande pas de différentier les données d'observation.

## **CHAPITRE 3 DÉMARCHE SCIENTIFIQUE ET ORGANISATION DU PROJET**

### **3.1 Démarche scientifique**

#### **3.1.1 Pertinence de l'utilisation des propriétés mécaniques du myocarde**

Les traitements anti-cancéreux ont souvent pour conséquences des dysfonctions cardiaques et vasculaires [58, 59]. Chez les personnes guéries de cancer, une activité physique plus faible que celles en bonne santé occasionne des risques cardiorespiratoires caractérisés par de faibles performances cardiaques au repos [60-62] qui définissent les conditions aux limites de l'environnement mécanique de leurs tissus cardiaques. Certaines études ont montré que les propriétés mécaniques du cœur sont de bons indicateurs de la viabilité des tissus cardiaques et peuvent prédire certaines maladies cardiovasculaires [10-12]. Les volontaires de la cohorte étudiée ont tous subi une chimiothérapie à base de doxorubicine entraînant une cardiotoxicité. L'étude des propriétés mécaniques des tissus du ventricule gauche est alors adaptée pour évaluer les conséquences de cette cardiotoxicité sur le comportement mécanique du myocarde.

#### **3.1.2 Choix du modèle paramétré CircAdapt**

Les modèles du système cardiovasculaire ou du cœur présents dans la littérature font généralement face aux mêmes restrictions lorsque les données étudiées proviennent de cas d'études de maladies cardiovasculaires. Même dans les cas les plus simples, la littérature montre qu'il est nécessaire d'utiliser un nombre important de variables afin de reproduire aux mieux les mécanismes entrant en jeu [15] et dans le cas de pathologies cardiovasculaires ce nombre croît davantage. Un des objectifs de cette étude était de contourner les contraintes éthiques liées aux mesures invasives sur des enfants. Le modèle CircAdapt permet alors de répondre à ces contraintes : il est robuste face aux pathologies cardiovasculaires et permet de simuler des signaux hémodynamiques du cœur humain de manière non invasive [63]. Ce dernier est unique par sa capacité à adapter sa propre géométrie aux différents chargements mécaniques. Bien qu'il fonctionne par module comme la plupart des modèles pulsatifs, dans lesquels on retrouve le modèle d'Ursino [38], il reste adaptable

à différents cas car il autorise l'utilisateur à modifier ses modules de la façon la plus adaptée aux études conduites.

### 3.1.3 Analyse de sensibilité de CircAdapt

Bien que le modèle CircAdapt soit robuste face à de nombreuses variables d'entrées, elles restent trop nombreuses face aux mesures pouvant être effectuées de manière non invasive chez les sujets volontaires. Il est donc nécessaire de réduire le nombre de variables d'entrée. La revue de littérature a permis de déterminer quelle méthode était la plus adaptée au projet : la méthode de Morris [40]. L'intérêt de l'analyse de sensibilité par la méthode de Morris dans le cadre de l'utilisation et de l'étude de CircAdapt est multiple :

- Jauger la fidélité du modèle : si l'analyse démontre une forte influence d'une entrée qui par exemple est connue comme non influente, le modèle ne sera pas considéré fidèle à ce qu'il souhaite représenter, il ne reflètera pas la réalité du processus en question et l'analyse de sensibilité permettra de savoir comment corriger ce dernier.
- Déterminer les variables d'entrée qui contribuent le plus à la variabilité de la réponse du modèle : ainsi, il est possible d'augmenter en conséquence la qualité de la réponse du modèle si nécessaire. La connaissance des variables d'entrée les plus influentes permet d'anticiper et de corriger les erreurs sur la réponse du modèle par exemple en adaptant la structure du modèle à l'influence des entrées.
- Déterminer les variables d'entrée les moins influentes : si une variable n'a pas ou très peu d'influence sur la réponse du modèle, il sera possible d'alléger la structure du modèle en fixant cette variable à son espérance ou dans le cas du projet de recherche, modifier certaines parties du code Matlab du modèle CircAdapt qui n'ont pas d'influence sur la variabilité de la réponse.
- Plus globalement, déterminer les variables qui interagissent avec d'autres : cela permet de mieux comprendre le processus modélisé, en soulignant les dépendances des variables d'entrée et de la sortie.

Pour s'assurer d'avoir des résultats stables et une convergence des classements par influence, il a été décidé de suivre les résultats présentés par Menberg et al. [53] c'est ainsi que 120 trajectoires par la méthode de Morris ont été simulées.



### 3.1.4 Méthode d'identification inverse

En ce qui concerne la méthode d'identification inverse, le choix s'est très rapidement porté sur une méthode d'identification inverse indirecte selon la classification de Neuman [54]. Les données d'observations étaient les volumes du ventricule gauche acquis par CMR et c'est à ces derniers que la méthode d'identification a comparé les volumes du ventricule gauche en sortie de CircAdapt. Une méthode classique d'identification inverse par minimisation des différences a été choisie puisque la complexité du modèle CircAdapt ne permettait pas d'appliquer de méthodes d'identification nécessitant l'exploitation de modèles mathématiques. La méthode utilisée peut paraître simple mais elle demeure efficace si le temps nécessaire est alloué à l'étude, ce qui fut le cas au cours de la maîtrise.

## 3.2 Objectifs d'étude

L'objectif à long terme de ce projet est de fournir de nouveaux outils d'imagerie de diagnostic et de nouvelles techniques de modélisation permettant l'évaluation robuste in vivo des propriétés mécaniques dans les tissus cardiaques pour le suivi des jeunes patients à risque de développer une insuffisance cardiaque, pour une intervention précoce et un ajustement thérapeutique.

Les objectifs spécifiques de cette maîtrise furent établis en fonction de ce dernier :

- Étudier le modèle CircAdapt et l'interaction de ses entrées sur la sortie en volume de ventricule gauche à l'aide d'une analyse de sensibilité.
- Identifier les entrées les plus influentes du modèle sur la sortie volumique.
- Développer une méthode d'identification inverse permettant d'optimiser au repos des paramètres mécaniques des tissus cardiaques des volontaires de la cohorte à partir de données IRM.
- Établir des tendances discriminatives entre groupes à risque de volontaires guéris de LLA en fonction des résultats de l'identification.

L'hypothèse sous-jacente à ce projet de recherche est : les propriétés mécaniques du ventricule gauche sont altérées par un traitement à la doxorubicine chez des LLA.

## **CHAPITRE 4     ARTICLE 1 - DOXORUBICIN INDUCED CARDIOTOXICITY HIGHLIGHTED FROM THE COMBINATION OF CMR, EXERCISE TESTS AND CIRCADAPT MODEL**

Dans le chapitre 4, l'article scientifique intitulé « Doxorubicin induced cardiotoxicity highlighted from the combination of CMR, exercise tests and CircAdapt model », soumis en Juin 2019 à la revue « Cardiovascular Research », est présenté dans son format de publication. Ce dernier présente la méthodologie et les principaux résultats répondant aux objectifs spécifiques présentés dans le chapitre 3. L'étude présente un travail préliminaire de la caractérisation et de la classification des propriétés mécaniques du ventricule gauche de volontaires guéris de LAL selon leur niveau d'exposition à la doxorubicine grâce au modèle CircAdapt et à des données IRM et de tests d'effort. La méthodologie présentée dans cet article pourrait servir de base de travail pour de futurs travaux de recherche au sein du projet PETALE ou dans des études plus générales sur les maladies cardiovasculaires. La contribution de l'étudiant à la rédaction et la préparation de l'article est estimée à 80%.

## **Doxorubicin induced cardiotoxicity highlighted from the combination of CMR, exercise tests and CircAdapt model**

### **Cardiac mechanical properties in Cardiotoxicity**

**Tanguy Artz<sup>1</sup>, Daniel Curnier<sup>2,3</sup>, Maja Krajinovic<sup>2,4</sup>, Caroline Laverdière<sup>2,4</sup>, Daniel Sinnett<sup>2,4</sup>, Delphine Périé<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Mechanical Engineering, Polytechnique Montréal, Canada

<sup>2</sup> Research Center, Sainte-Justine University Health Center, Montreal, Canada;

<sup>3</sup> School of Kinesiology and Sport Science, University of Montréal, Canada

<sup>4</sup> Department of Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Canada;

#### ***Corresponding author:***

Delphine Périé-Curnier

Direction de la Formation et de la Recherche

Polytechnique Montreal

2500 chemin de Polytechnique

Montreal (Québec), Canada

1-514-340-4711 #4437

[delphine.perie@polymtl.ca](mailto:delphine.perie@polymtl.ca)

**Category of the manuscript:** Original article

**Total word count of the manuscript:** 5464

**Keywords (up to 5):** Left ventricle; Stiffness; Contractility; Arteriovenous Pressure; Cardiotoxicity.

## 4.1 Abstract

### ABSTRACT (300 words)

**Aims:** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is currently treated using doxorubicin-based chemotherapy, which induces a wide spectrum of dose-dependent cardiotoxicity. The objective of this study was to characterize subtle changes in the mechanical properties of the left ventricle in a cohort of childhood ALL volunteers.

**Methods and Results:** ALL cured volunteers ( $23 \pm 6$  years old) were prospectively included and divided into 3 groups according to their exposition risk to doxorubicin: standard risk (SR,  $n=14$ ), high risk (HR,  $n=17$ ) and high-risk with dexrazoxane (HRdex,  $n=16$ ). They all experienced an incremental exercise test and a CMR acquisition. A sensitivity analysis of the CircAdapt model identified the most influencing parameters on the left ventricle volume: left ventricle stiffness (LVS), left ventricle contractility (LVC) and arteriovenous pressure drop (Pdrop). These parameters were then optimized from the minimization of the difference between CMR and CircAdapt estimated volumes. No significant differences were observed on LVS, LVC and Pdrop between the three groups ( $p > 0.05$ ). However, LVS is smaller (-10%) while LVC is higher (+10%) in HR as compared to SR and HRdex. Pdrop in HR is the closest to the healthy values while increasing for SR and HRdex groups.

**Conclusions:** Volumes extracted from cine-MRI images coupled to incremental exercise data allowed the quantification of the mechanical properties of the left ventricle using the CircAdapt model. While both passive and active properties did not show significant changes in ALL cured volunteers between risk groups, the increased arteriovenous pressure drop suggested that the cardioprotective agent entailed a compensation of the cardiac function through the peripheral components of the oxygen delivery chain.

**Translational Perspectives (100 words):** The early detection of subtle mechanical changes within cardiac tissues with the proposed diagnostic and modeling technologies will be pivotal in patient follow-up, especially in children where disease progression and maturation make early cardiac sequelae detection challenging. The young myocardium has no history and is damaged more violently than the adult myocardium during cancer treatment. The knowledge transfer to pediatric cardiologists and oncologists should pave the way for longitudinal studies

assessing many cardiomyopathy conditions in children and adults alike. The results would likely impact the quality of health care, the health cost rationalization, as well as patients' quality of life.

## 4.2 Introduction

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is currently treated using doxorubicin-based chemotherapy, which effectiveness has been proven [1](#). However, it induces a wide spectrum of dose-dependent cardiotoxicity [2](#) affecting the myocardium at both morphological and functional levels causing several cases of cardiomyopathies among young volunteers after their remission such as heart failure. Cancer treatments often result in myocardial and vascular dysfunction [3-5](#). Furthermore, they have lower physical activity levels than healthy controls [6-9](#), leading to worse cardiorespiratory fitness [10](#).

Previous studies have shown that the mechanical properties of the myocardium could be adequate indicators of the tissue's viability and predictors of cardiac diseases development. Myofiber stress and myocardial stiffness were used to discriminate volunteers groups with several heart failure [11](#). The variation of subepicardial and subendocardial contractility was found involved in the development of heart failure with preserved ejection fraction [12](#). Atrial tissue thickness was also found involved in the development and diagnosis of atrial fibrillation [13](#). In these studies, reverse identification methods based on MRI, intraventricular pressure catheter measurements and finite element models were proposed. The cardiac pump performances at rest define precisely the boundary conditions of the myocardial mechanical environment. Evidence of the effectiveness of impedance mapping for the evaluation of hemodynamics at rest [14, 15](#) supports the use of cardiac hemodynamic monitoring as an alternative to invasive catheter acquisitions.

Lumped models manage to fit well the complexity of myocardial mechanisms. They are obtained using discretized differential equations governing the human heart function. The driving concept of these models is their subdivision of the human heart system into several compartments all considered homogeneous [16, 17, 18](#). The parameterized numerical model CircAdapt answers the issue of the high number of unknown variables necessary to these lumped models [19](#). The CircAdapt model, which enables live simulation of the interaction between the different walls of the myocardium, can be used as a noninvasive tool to study hemodynamics and intraventricular mechanisms [20](#). Studies combining the CircAdapt model to cardiac imaging were proposed to investigate the right ventricular pump function [21](#).

The objective of this study was to characterize subtle changes in the mechanical properties of the left according to their prognostic risk using volumes extracted from cine-MRI images coupled to incremental exercise data and a reverse material identification approach based on the CircAdapt model.



## 4.3 Methods

### 4.3.1 Cohort and underwent tests

This study is following on the project PETALE which aims to determine if biological or genetic factors can predict the behavior of medical complications among childhood ALL cured volunteers: cardiac, metabolic, bone and neural side effects are among these complications [22](#). After approval by the institutional Review Board (IRB) and obtaining informed voluntary consent, we prospectively included 47 ALL cured volunteers, mean age of  $23 \pm 6$  years old, in remission since more than 5 years and treated with doxorubicin. Participants have been treated under different DFCI protocols (87-01 to 2005-01) [23](#). At diagnosis, they were classified into standard or high risk of relapse (SR-ALL or HR-ALL) based on age, leucocyte count, central nervous system involvement at diagnosis and immunophenotype [23](#). These volunteers were discriminated according to their prognostic risk into three groups: Standard Risk (SR,  $n=14$ , 5 males and 9 females, cumulative dose received  $54 \pm 19$  mg/m<sup>2</sup>), High Risk (HR,  $n=17$ , 11 males and 6 females, cumulative dose received  $282 \pm 60$  mg/m<sup>2</sup>) and High Risk with dexrazoxane exposure (HRdex,  $n=16$ , 4 males and 12 females, cumulative dose received  $290 \pm 46$  mg/m<sup>2</sup>). Use of radiotherapy differed among the different DFCI protocols based on ALL risk category and sex [23](#).

Participants underwent a cardiorespiratory exercise test performed on an electromagnetic cycle ergometer (Ergoline, ER900, Bitz, Germany). The McMaster incremental cycle protocol was used [24](#). Verbal support was given throughout the test and especially near the end to encourage participants to reach a maximal effort. Oxygen uptake ( $\dot{V}O_2$ ), carbon dioxide production ( $\dot{V}CO_2$ ), ventilation ( $\dot{V}E$ ) and derived variables were measured with a breath-by-breath system (Oxycon Pro, Viasys Healthcare, Germany) calibrated prior to each test. Data were averaged at 20-s intervals. Twelve-lead electrocardiograms were obtained continuously during the test (CASE Exercise Testing, GE Marquette, Milwaukee, WI, USA) and blood pressure was measured at rest, at the end of each stage and during recovery (Tango M2, SunTech Medical, Morrisville, NC, USA). Non-invasive hemodynamic monitoring (PhysioFlow PF05 Lab1, NeuMedX Inc, Bristol, PA, USA) was also performed to measure cardiac index (CI), stroke volume (SV) and systemic vascular resistance index (SVRi). Data were averaged at 30s intervals. A test was considered to be at or near maximal level if two of the three following

criteria were met: respiratory exchange ratio (RER)  $\geq 1.1$ ; perceived exertion on OMNI-scale  $> 7/10$ ; maximal heart rate ( $HR_{\max}$ )  $\geq 85\%$  predicted value [25, 26](#).

The CMR acquisition included an ECG-gated cine TruFISP sequence at 3T (Siemens Skyra™) using an 18-channel phased array body matrix coil. The acquisition parameters were: slice thickness 8mm, repetition time 34.6ms, effective echo time 1.2ms, flip angle  $38^\circ$ , iPAT factor 3, matrix 208x210 and in-plane pixel size 1.25x1.25 mm. For each slice (14 slices in short axis and 4 slices in long axis), 25 phases of the cardiac cycle were acquired during multiple breath-holds. The endocardial volume of the left ventricle was quantified from a semi-automatic segmentation (CIM v8.1, University of Auckland).

### 4.3.2 Cardiovascular model description

In the CircAdapt model [27](#), the myocardium is represented by four chambers and three walls mechanically coupled in order to simulate the interaction of the left and right ventricles. Arteries and veins are represented by tubes with non-linear compliance along with a non-linear impedance specific to each pressure wave. The four chambers are joined to the tubes using valves that are represented by inertia and pressure drop using Bernoulli equations. These valves enable the simulation of the specific interactions caused by flows in openings such as atria communication. The model allows live simulation and plots of hemodynamics variables, but its real asset is its ability to adapt its own geometry so that mechanical loads in the tissues become very similar to the physiological ones. However, even though its unique geometry generation, the model has more than 30 inputs that each have specific effects on how the model behave. These inputs include the three basic inputs (heart rate, cardiac output, mean arterial pressure), the stiffness, contractility and mass (left ventricle parameters, septum, right ventricle, left atria, right atria), the stenosis and insufficiency (aortic valve, mitral valve, pulmonary valve, tricuspid valve), the arterial and venous stiffness of the pulmonary and systemic circulations as well as the arteriovenous pressure drop, shunts and adaptation parameters. The output parameters of the CircAdapt model are the pressure (left and right ventricle, left and right atria, systemic veins, pulmonary veins, pulmonary artery and aorta), the volume (left and right ventricle, left and right atria) and the flow velocity (aortic valve, mitral valve, pulmonary valve, tricuspid valve).

### 4.3.3 Sensitivity analysis of the CircAdapt model

With the aim of creating a patient-customizable simulation, the PhysioFlow data can reduce the number of unknown inputs, but not to zero. Thus we proposed a sensitivity analysis of the CircAdapt model to determine the most influencing input parameters on the CircAdapt outputs. The local screening sensitivity method determines the importance of the inputs over the variability of the model's response and allows to rank and quantify them according to their influence over the outputs. The Morris method is a local screening sensitivity analysis based on the theory of elementary effects [28](#). A trajectory is constructed of local variations of each inputs of a model until each one of them is perturbed. Given an input vector  $(X_i)_{i \in \{1, \dots, k\}}$  an elementary effect under the component  $i$  is defined in Equation 1:

$$EE_i = \frac{y(X + \Delta e_i) - y(X)}{\Delta} \quad \text{Equation 1}$$

where  $\Delta \in \{1/(p-1), \dots, 1-1/(p-1)\}$  and  $p$  is the number of levels of the trajectory or  $1/(p-1)$  the discretization step of the input set.

The input vector is chosen in its variation space  $Q$  of dimension  $k \times p$  in such a way that each component stays in  $Q$  whenever a  $\Delta e_i$  perturbation is applied [28](#). So, for each input component  $i$ , a random finite distribution of elementary effects  $F_i$  is obtained. Two statistical measures  $\mu$  and  $\sigma$  are used to analyze these distributions. The average  $\mu$  allow the quantification of the influence of an input over the studied response and the standard deviation  $\sigma$  is used to characterize non-linearity and interdependence effects of the inputs. Given  $k$  trajectories, the two measures are defined by Equation 2 [29](#):

$$\mu_i = \sum_{k=1}^r EE_{i,k} \quad \& \quad \sigma_i = \sqrt{\frac{1}{r-1} \sum_{k=1}^r (EE_{i,k} - \mu_i)^2} \quad \text{Equation 2}$$

We used 23 inputs of the CircAdapt model for the sensitivity study using  $r=120$  trajectories and  $p=10$  levels (Table 1). We were able to rank them according to their influence over the left ventricle volume. Because the CircAdapt model is not monotonic, we used the median of the absolute value of the elementary effects  $\mu^*$  to avoid any sign related issue [30](#). A high number of simulations was needed because, according to Menberg et al. [31](#), the use of medians is more suited to the study, but an important number of trajectories is needed to ensure a convergence (more than  $r=120$  trajectories is a good predictor of a stable solution).

#### 4.3.4 Cardiac mechanical properties from inverse material parameters identification

The previously gathered input parameters (active and passive tissue's properties of the left ventricle and arteriovenous pressure drop) were then included in an optimization problem to personalize them from the minimization of the difference between the MRI volumes and the CircAdapt simulated volumes. For each patient, the MRI volumes included 25 data points corresponding to the 25 phases of the cardiac cycle recorded while the CircAdapt simulation gave 400 data points. Thus, the CircAdapt output data were recalibrated to 25 data points to fit the MRI phases. Moreover, the MRI cardiac cycle started at end-diastole while the CircAdapt cycle started when the electric signal leaves the sinus node. Thus, the CircAdapt output data were shifted to fit the MRI cardiac cycle.

Using the rest state variables from the PhysioFlow (HR, CO, Pr), we discretized the parameters to be optimized into a table of  $10^3$  vectors. The step of discretization was chosen to yield 10 values of each parameters between their upper and lower limits defined by the capability of CircAdapt to deliver stable solutions (Table 2). The optimized vector [ $LVS_{\text{optimized}}$ ,  $LVC_{\text{optimized}}$ ,  $P_{\text{drop}_{\text{optimized}}}$ ] is the one minimizing the absolute mean vector-difference of the two compared volumes (MRI and CircAdapt simulation). MATLAB parallel computing using 4 virtual workers was used in order to reduce the simulation time.

One-way ANOVA tests were used to discriminate the left ventricle stiffness and contractility and arteriovenous pressure drop according to the prognostic risk groups of LLA cured volunteers (SR, HR and HRdex).

## 4.4 Results

### 4.4.1 Sensitivity analysis of the CircAdapt model

The 3 base inputs of the CircAdapt model are among the most influencing inputs shown in Figure 1: heart rate (HR, 5<sup>th</sup> rank), cardiac output (CO, 3<sup>rd</sup> rank) and arterial pressure (Pr, 4<sup>th</sup> rank). The left ventricle tissues properties were also among the most influencing parameters: left ventricle mass (LVM, 1<sup>st</sup> rank), left ventricle active stiffness (LVS, 8<sup>th</sup> rank) and left ventricle active contractility (LVC, 7<sup>th</sup> rank). Finally, the pulmonary arteriovenous pressure drop (Pdrop) was found at the 2<sup>nd</sup> rank of the classification. However, these inputs do not behave the same way inside the CircAdapt model according to their  $\sigma/\mu^*$  ratio (Figure 2). LVM and Pdrop both have around the same  $\mu^*$  which means they have a high influence over the left ventricle volume. Pdrop appears to interact with other input parameters with a non-linear behavior (high  $\mu^*$  and  $\sigma$ ) while LVM simply impacts the output with a linear and additive behavior (high  $\mu^*$  and low  $\sigma$ ).

### 4.4.2 Cardiac mechanical properties from inverse material parameters identification

Among the 47 volunteers, we were able to obtain the optimized myocardium properties of 24 volunteers who all presented less than 12 mL of mean difference between the MRI volumes and the simulated volumes. An example of simulated volumes and MRI volumes for one patient is presented in Figure 3. The mean, median, minimum and maximum values of the left ventricle stiffness and contractility and of the arteriovenous pressure drop for each prognostic risk group are presented in Table 3. LVS is lower (-10%) while LVC seems higher (+10%) within the HR group as compared to the SR and HRdex groups, which were found the closest to the nominal value of CircAdapt (healthy reference group, 100%). Pdrop is the highest in the HRdex group and the lowest in the HR group, which was the closest to the healthy group (CircAdapt nominal value of 11mmHg). However, no significant differences ( $p>0.05$ , Figures 4,5,6) were detected between the 3 groups for LVS, LVC and Pdrop.

## 4.5 Discussion

An inverse material parameters identification strategy was used to characterize the cardiac mechanical properties of LLA cured volunteers using left ventricle volumes measured from cine-MRI and corresponding simulated volumes from the CircAdapt model based on cardiac hemodynamic data from incremental exercise tests. The goodness of fit obtained with the CircAdapt model (error on the left ventricle volume difference less than 10%) showed the feasibility of this noninvasive inverse material parameters identification strategy based on the CircAdapt model. Inverse material parameters identification strategy is usually performed using finite element modeling of the left ventricle and invasive catheter intraventricular pressure measurements [11, 12](#).

### 4.5.1 Sensitivity analysis of the CircAdapt model

The results of the sensitivity study based on the Morris method are in agreement with the literature. The left ventricle mechanical properties LVS, LVC and LVM are among the most influencing inputs. The myocardial stiffness (LVS) is one of the main parameters guiding diastolic function especially during the filling phases where the left ventricle volume is physiologically known to vary [32](#). The left ventricle mass (LVM) is directly linked to the left ventricle volume since the mass is derived from the volume. The active contractility (LVC) describing by definition “the ability of the heart to eject a stroke volume” [33](#) is also expected to be one of the most influential inputs over the left ventricle volume. The primary inputs used in our study, HR, CO and Pr, contribute also to the variation of the left ventricle volume which was expected knowing how the model is built [19](#). We can also note that our results support the interaction between the left and the right ventricles: RVS and especially RVC seem to be responsible for the left ventricle volume variation and this observation is highlighted in the literature [34-36](#).

### 4.5.2 Cardiac mechanical properties from inverse material parameters identification

While the low number of successful simulations (24) limited the power of the statistical tests, our results showed trends on the left ventricle mechanical properties among the groups of ALL cured volunteers in agreement with the literature. As expected, the SR group (low dose of anthracycline) included volunteers with the left ventricle stiffness and contractility the closest to the nominal values (from healthy volunteers). The volunteers of the HRdex group (high dose of anthracycline with cardioprotective agent) had similar mechanical properties to the SR group (no significant differences between the two groups), suggesting that the use of dexrazoxane as a cardioprotective agent is quite effective. This result is in agreement with the study of Lipshultz et al. [37](#) on the effects of dexrazoxane on a similar cohort (doxorubicin-treated ALL cured volunteers). They showed from echocardiographic data of the left ventricle that the use of dexrazoxane had a long-term cardioprotective effect. Moreover, they previously reported that the left ventricle biomarkers were among the most effective predictors of mortality among young children [38](#). However, the arteriovenous pressure drop, which reflects the pressure lost from the pulmonary artery to the pulmonary veins, was the closest to the nominal value (11mmHg) within the HR group (high dose of anthracycline) while the SR and HRdex groups showed increased arteriovenous drops. This result could be explained by a compromised compensation of the autonomic nervous system through the peripheral components of the oxygen delivery chain. Caru et al. [39](#) have reported that cumulative doses of anthracycline seem to induce changes in the regulation of the autonomic nervous system. In the first stages of the heart failure, the autonomic nervous system could have a beneficial effect through its compensation system on the heart remodeling among childhood ALL cured volunteers but in a long-term, could deteriorate the remodeling and worsen the cardiomyopathy as a result of a misadaptation of the autonomic nervous system.

### 4.5.3 Limitations of this study

The discrimination threshold used to determine the successful simulations has been chosen arbitrarily as the median value of the volume differences. Changing its definition could have induced subtle differences in the results, but not significant enough to change the interpretation. For some volunteers, the pattern of the simulated volumes showed a plateau occurring at the end of the systole causing an increase of the volume difference with the MRI volume, which

did not show this plateau. For some other volunteers, the MRI data showed an earlier end systole around the 7<sup>th</sup> or 8<sup>th</sup> phase of the cardiac cycle (instead of 11<sup>th</sup> phase). The CircAdapt model was not able to simulate the left ventricle volume for these volunteers. The definition of the rest state is questionable since the MRI acquisitions and the exercises tests were not done on the same day and might have been different. Indeed, MRI could be a stressful examination for the volunteer, which have modified his rest conditions (heart rate and cardiac output). As the results of the sensitivity analysis have shown, several factors have an influence over the left ventricle volume and we only included three of them in our reverse identification process. Therefore, the model was maybe too simplified to accurately characterize all the volunteers and including more inputs would have certainly improved our optimization. However, simulations performed with 4 and 5 parameters (inclusion of LVM as the 4<sup>th</sup> parameter and inclusion of RVS and RVC as the 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> parameters) showed similar results to the simulations with 3 parameters. The simulations were long because our reverse identification method compared each volume simulation of all possible combination of inputs data to the MRI's volumes. As an example, using 5 parameters to optimize, the process induced  $10^5$  simulations of around 40 seconds each.

#### 4.5.4 Conclusion

Volumes extracted from cine-MRI images coupled to incremental exercise data allowed the characterization of subtle changes in the mechanical properties of the left ventricle in a cohort of childhood ALL cured volunteers using the CircAdapt model. The increased arteriovenous pressure drop suggested that the cardioprotective agent entailed a compensation of the cardiac function through the peripheral components of the oxygen delivery chain.

As the variation of the left ventricular volume from the left ventricle stiffness and contractility and from the arteriovenous pressure drop might not represent all the variations within the cardiovascular system, the next step of this study will be to include more parameters related to vascular resistances and other heart chambers to improve the fit between imaging data and estimated data. The use of flow data through the valves from echocardiography will also be investigated with an increased number of cancer cured volunteers to improve the power of the statistical analysis. The use of the hemodynamic data at moderate or peak exercise, as recorded during the incremental exercise test, within the CircAdapt model will allow the full characterization of the cardiovascular behavior under stress.



## **4.6 Conflict of interest statement**

All authors declare that they don't have any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence this work.

## **4.7 Acknowledgements**

The authors acknowledge Joost Lumens for his help in the use of the CircAdapt model.

## **4.8 Funding**

This work was supported by Polytechnique Montreal, NSERC (Discovery grant) and Foundation Arbour for the financial support of the students. The experimental part of this work was supported by the Institute of Cancer Research (ICR) of the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), in collaboration with C17 Council, Canadian Cancer Society (CCS), Cancer Research Society (CRS), Garron Family Cancer Centre at the Hospital for Sick Children, Ontario Institute for Cancer Research (OICR) and Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO) (grant number: TCF 118694).

## 4.9 References

1. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 1998;**339**:900-905.
2. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS. Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology* 2010;**115**:155-162.
3. Hatzipantelis ES, Athanassiou-Metaxa M Fau - Gombakis N, Gombakis N Fau - Tzimouli V, Tzimouli V Fau - Taparkou A, Taparkou A Fau - Sidi-Fragandrea V, Sidi-Fragandrea V Fau - Garipidou V, *et al.* Thrombomodulin and von Willebrand factor: relation to endothelial dysfunction and disease outcome in children with acute lymphoblastic leukemia.
4. Noren-Nystrom U, Heyman M, Frisk P, Golovleva I, Sundstrom C, Porwit A, *et al.* Vascular density in childhood acute lymphoblastic leukaemia correlates to biological factors and outcome. *British journal of haematology* 2009;**146**:521-530.
5. Dengel DR, Ness KK, Glasser SP, Williamson EB, Baker KS, Gurney JG. Endothelial function in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2008;**30**:20-25.
6. Tillmann V, Darlington AS, Eiser C, Bishop NJ, Davies HA. Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2002;**17**:1073-1080.
7. Reilly JJ, Ventham JC, Ralston JM, Donaldson M, Gibson B. Reduced energy expenditure in preobese children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric research* 1998;**44**:557-562.
8. Mayer EIE, Reuter M, Dopfer RE, Ranke MB. Energy Expenditure, Energy Intake and Prevalence of Obesity after Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia during Childhood. *Hormone Research in Paediatrics* 2000;**53**:193-199.
9. Lemay V, Caru M, Samoilenko M, Drouin S, Alos N, Lefebvre G, *et al.* Prevention of Long-term Adverse Health Outcomes With Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019.
10. van Brussel M, Takken T, Lucia A, van der Net J, Helders PJ. Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia* 2005;**19**:13-17.
11. Wang ZJ, Wang VY, Bradley CP, Nash MP, Young AA, Cao JJ. Left Ventricular Diastolic Myocardial Stiffness and End-Diastolic Myofibre Stress in Human Heart Failure Using Personalised Biomechanical Analysis. *J Cardiovasc Transl Res* 2018;**11**:346-356.
12. Dabiri Y, Sack KL, Shaul S, Sengupta PP, Guccione JM. Relationship of Transmural Variations in Myofiber Contractility to Left Ventricular Ejection Fraction: Implications for Modeling Heart Failure Phenotype With Preserved Ejection Fraction. *Front Physiol* 2018;**9**:1003.
13. Whitaker J, Rajani R, Chubb H, Gabrawi M, Varela M, Wright M, *et al.* The role of myocardial wall thickness in atrial arrhythmogenesis. *Europace* 2016;**18**:1758-1772.
14. Charloux A, Lonsdorfer-Wolf E, Richard R, Lampert E, Oswald-Mammosser M, Mettauer B, *et al.* A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the "direct" Fick method. *European Journal of Applied Physiology* 2000;**82**:313-320.
15. Ebrahim M, Hegde S, Printz B, Abcede M, Proudfoot JA, Davis C. Evaluation of Impedance Cardiography for Measurement of Stroke Volume in Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 2016;**37**:1453-1457.
16. Myers TG, Ribas Ripoll V, Saez de Tejada Cuenca A, Mitchell SL, McGuinness MJ. Modelling the cardiovascular system for assessing the blood pressure curve. *Math Ind Case Stud* 2017;**8**:2.

17. Danielsen, M. and J. Ottesen, 6. *A Cardiovascular Model*, in *Applied Mathematical Models in Human Physiology*. 2004, Society for Industrial and Applied Mathematics. p. 137-155.
18. Albanese A, Cheng L, Ursino M, Chbat NW. An integrated mathematical model of the human cardiopulmonary system: model development. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;**310**:H899-921.
19. Arts T, Delhaas T, Bovendeerd P, Verbeek X, Prinzen FW. Adaptation to mechanical load determines shape and properties of heart and circulation: the CircAdapt model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;**288**:H1943-1954.
20. Lumens J, Delhaas T. Cardiovascular modeling in pulmonary arterial hypertension: focus on mechanisms and treatment of right heart failure using the CircAdapt model. *Am J Cardiol* 2012;**110**:39S-48S.
21. Walmsley J, van Everdingen W, Cramer MJ, Prinzen FW, Delhaas T, Lumens J. Combining computer modelling and cardiac imaging to understand right ventricular pump function. *Cardiovasc Res* 2017;**113**:1486-1498.
22. Marcoux S, Drouin S, Laverdiere C, Alos N, Andelfinger GU, Bertout L, *et al.* The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2017;**64**.
23. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, *et al.* Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 2010;**24**:320-334.
24. Bar-Or O, Rowland TW. Pediatric exercise medicine: from physiologic principles to health care applications. Champaign: Human Kinetics, 2004.
25. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, *et al.* EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2012;**126**:2261-2274.
26. Robergs RA, Landwehr R. The surprising history of the "HRmax = 220-age" equation. *Journal of Exercise Physiology online* 2002;**5**.
27. Arts T, Bovendeerd P, Delhaas T, Prinzen F. Modeling the relation between cardiac pump function and myofiber mechanics. *Journal of Biomechanics* 2003;**36**:731-736.
28. Morris MD. Factorial Sampling Plans for Preliminary Computational Experiments. *Technometrics* 1991;**33**:161-174.
29. Garcia Sanchez D, Lacarrière B, Musy M, Bourges B. Application of sensitivity analysis in building energy simulations: Combining first- and second-order elementary effects methods. *Energy and Buildings* 2014;**68**:741-750.
30. Campolongo F, Cariboni J, Saltelli A. An effective screening design for sensitivity analysis of large models. *Environmental Modelling & Software* 2007;**22**:1509-1518.
31. Menberg K, Heo Y, Choudhary R. Sensitivity analysis methods for building energy models: Comparing computational costs and extractable information. 2016.
32. Yamamoto K, Redfield MM, Nishimura RA. Analysis of left ventricular diastolic function. *Heart (British Cardiac Society)* 1996;**75**:27-35.
33. Solaro RJ. Regulation of Cardiac Contractility. Morgan & Claypool Life Sciences CTI - Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function to Disease, 2011.
34. Baker AE, Dani R, Smith ER, Tyberg JV, Belenkie I. Quantitative assessment of independent contributions of pericardium and septum to direct ventricular interaction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 1998;**275**:H476-H483.
35. Slinker, B.K. and S.A. Glantz, *End-systolic and end-diastolic ventricular interaction*. *Am J Physiol*, 1986. **251**(5 Pt 2): p. H1062-75.
36. Olsen, C.O., *et al.*, *Dynamic ventricular interaction in the conscious dog*. *Circ Res*, 1983. **52**(1): p. 85-104.
37. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, *et al.* Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute

- lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *The Lancet Oncology* 2010;**11**:950-961.
38. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, *et al.* Cardiac dysfunction and mortality in HIV-infected children: The Prospective P2C2 HIV Multicenter Study. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. *Circulation* 2000;**102**:1542-1548.
39. Caru, M., *et al.*, *Doxorubicin treatments induce significant changes on the cardiac autonomic nervous system in childhood acute lymphoblastic leukemia long-term survivors.* Clin Res Cardiol, 2019.

## 4.10 Tables

Table 4.1 : Discretization and description of the 23 inputs investigated in the sensitivity analysis

<b>Input</b>	<b>Lower limit</b>	<b>Upper limit</b>	<b>Step</b>	<b>Parameter description</b>
<b>HR (bpm)</b>	70	160	10	Heart Rate
<b>CO (L/min)</b>	5	18.5	1.5	Cardiac Output
<b>Pr (mmHg)</b>	80	170	10	Mean Arterial Pressure
<b>LAS (%)</b>	40	175	15	Left Atrium Stiffness
<b>LAC (%)</b>	40	175	15	Left Atrium Contractility
<b>LAM (%)</b>	40	175	15	Left Atrium Mass
<b>RAS (%)</b>	40	175	15	Right Atrium Stiffness
<b>RAC (%)</b>	40	175	15	Right Atrium Contractility
<b>RAM (%)</b>	40	175	15	Right Atrium Mass
<b>LVS (%)</b>	40	130	10	Left Ventricle Stiffness
<b>LVC (%)</b>	40	130	10	Left Ventricle Contractility
<b>LVM (%)</b>	37	100	7	Left Ventricle Mass
<b>SVS (%)</b>	70	160	10	Septum Stiffness
<b>SVC (%)</b>	70	160	10	Septum Contractility
<b>SVM (%)</b>	50	140	10	Septum Mass
<b>RVS (%)</b>	70	160	10	Right Ventricle Stiffness
<b>RVC (%)</b>	40	175	15	Right Ventricle Contractility
<b>RVM (%)</b>	90	180	10	Right Ventricle Mass
<b>Syst_ven</b>	5	23	2	Systemic Venous Stiffness Exponent
<b>Syst_art</b>	5	23	2	Systemic Arterial Stiffness Exponent
<b>Pulm_ven</b>	5	23	2	Pulmonary venous stiffness exponent
<b>Pulm_art</b>	5	23	2	Pulmonary Arterial Stiffness Exponent
<b>Pdrop (mmHg)</b>	6	60	6	Arteriovenous Pressure Drop

Table 4.2 : Details of the discretization used for the optimization. The size of the optimization table was determined as a balance between the results accuracy and the simulation time.

	Lower limit	Upper limit	Step
<b>LVS (%)</b>	40	130	10
<b>LVC (%)</b>	40	130	10
<b>Pdrop (mmHg)</b>	6	51	5

Table 4.3 : 24 best results of the optimization loop. Volunteers whose volume difference was less than 12 mL (median value of all the differences). Extreme, median, mean values and standard deviations are compared to the nominal values of the model (LVS and LVC at 100 and Pdrop at 11mmHg).

		LVS (%)	LVC (%)	Pdrop (mmHg)
<b>HR</b> <b>n=8</b>	<b>Median</b>	100	125	13.50
	<b>Mean</b>	91	114	14.13
	<b>Max</b>	130	130	26.00
	<b>Min</b>	60	70	6.00
	<b>Std</b>	25	23	8.84
<b>Hrdex</b> <b>n=8</b>	<b>Median</b>	110	110	26.00
	<b>Mean</b>	100	101	29.13
	<b>Max</b>	130	130	51.00
	<b>Min</b>	60	60	6.00
	<b>Std</b>	22	27	18.31
<b>SR</b> <b>n=8</b>	<b>Median</b>	110	110	16.00
	<b>Mean</b>	100	101	20.38
	<b>Max</b>	130	130	36.00
	<b>Min</b>	60	50	6.00
	<b>Std</b>	0.24	0.27	13.74

## 4.11 List of figures

Figure 4-1 – Classification of the inputs studied according to their influence over the left intraventricular volume. The inputs are classified according to their absolute median  $\mu^*$ .

Figure 4-2 – Representation of the input's classification: the absolute median  $\mu^*$  is on the x axis and the standard deviation  $\sigma$  on the y axis. 3 segments appear on the figure and represent the  $\sigma/\mu^*$  ratio which describe the behavior of the input over the output studied. 1:  $\sigma/\mu^* < 0.1$ : Negligible (low average, low standard deviation). 2:  $0.1 < \sigma/\mu^* < 0.5$ : Linear and additive (high average, low standard deviation). 3:  $\sigma/\mu^* > 1$ : Non-linear or involved in interactions with other input parameters (high standard deviation).

Figure 4-3: Minimization of the difference between the MRI volume and the CircAdapt estimated volume, result on one patient (LVS=1, LVC=1.3, Pdrop=26mmHg, mean difference of volume = 1.63 mL ; 1 and 1.3 are percentages)

Figure 4-4: Ratio between estimated left ventricle stiffness (LVS) for each ALL survivor group and nominal values of the CircAdapt model from healthy volunteers' data. Vertical bars denote 0.95 confidence interval.

Figure 4-5: Ratio between estimated left ventricle contractility (LVC) for each ALL survivor group and nominal values of the CircAdapt model from healthy volunteers' data. Vertical bars denote 0.95 confidence interval.

Figure 4-6: Left Ventricle Arteriovenous Pressure Drop (mmHg) for each ALL survivor group, the nominal value of CircAdapt being 11mmHg. Vertical bars denote 0.95 confidence interval.

Figure 4-1

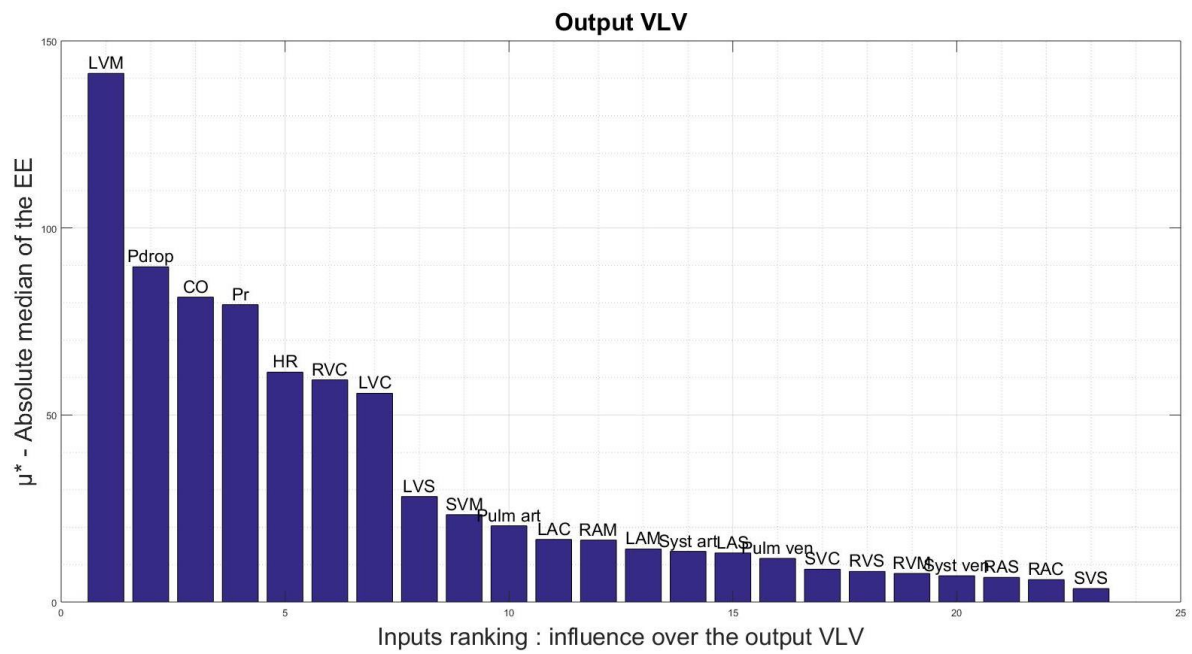




Figure 4-2

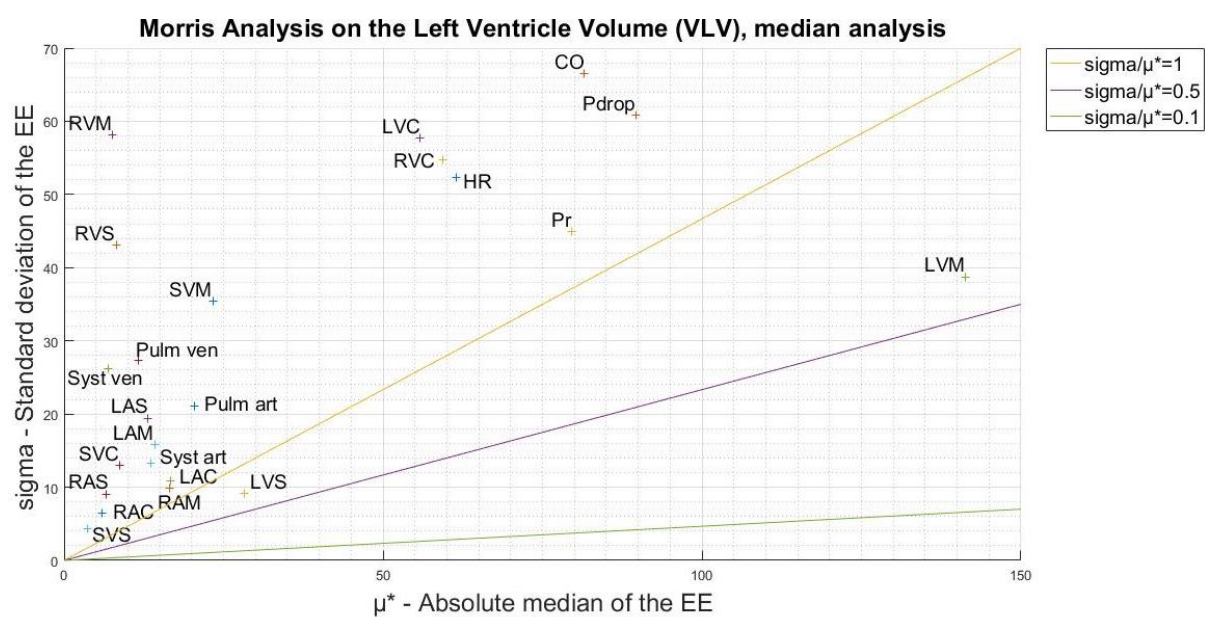


Figure 4-3

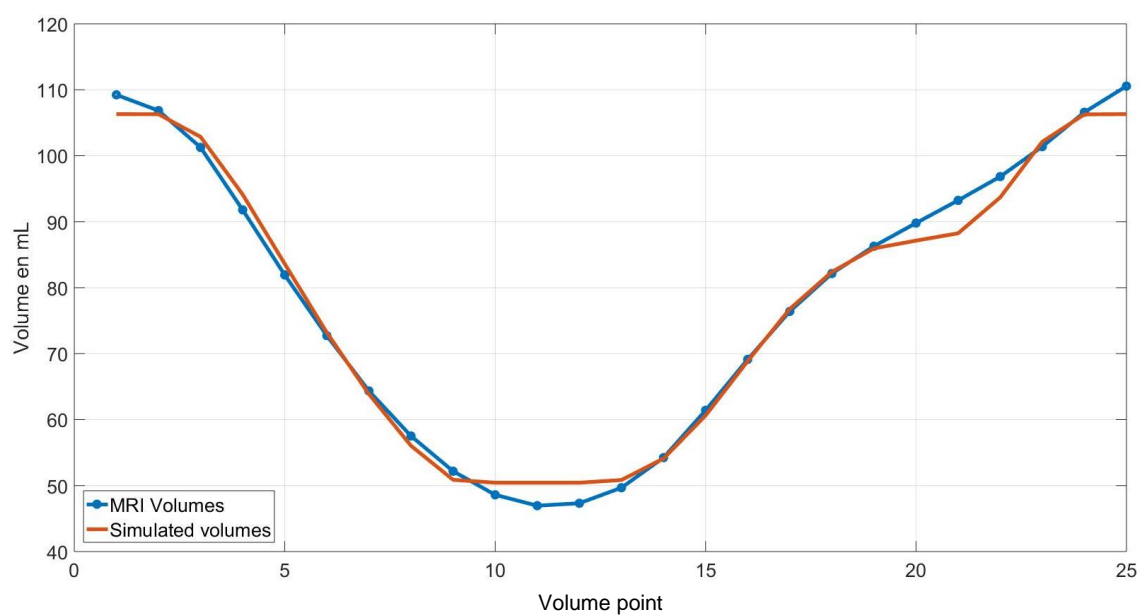


Figure 4-4

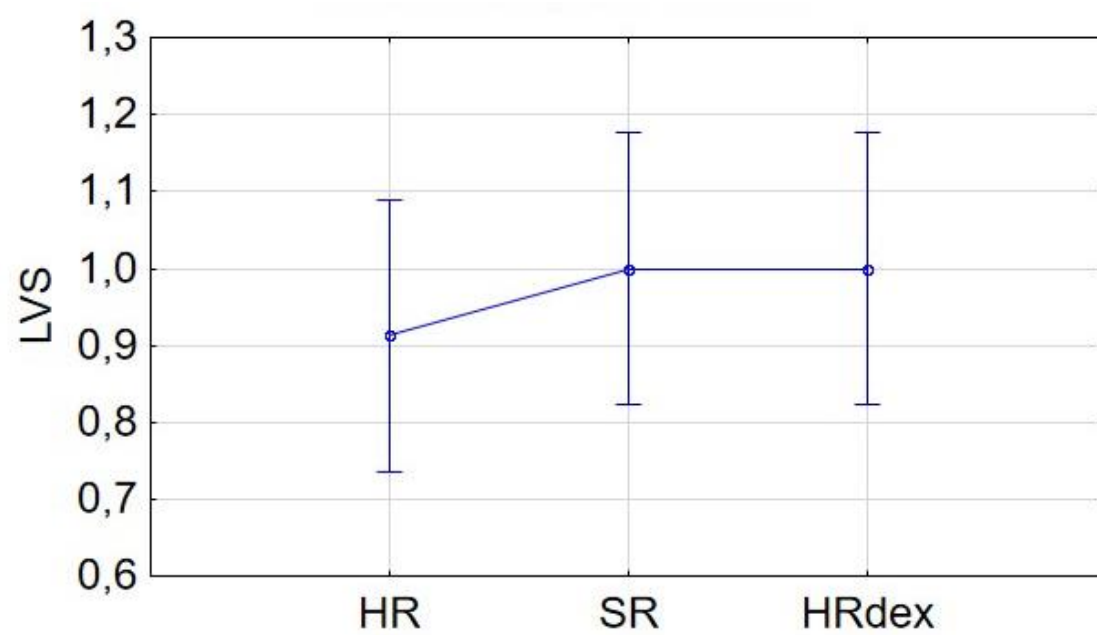


Figure 4-5

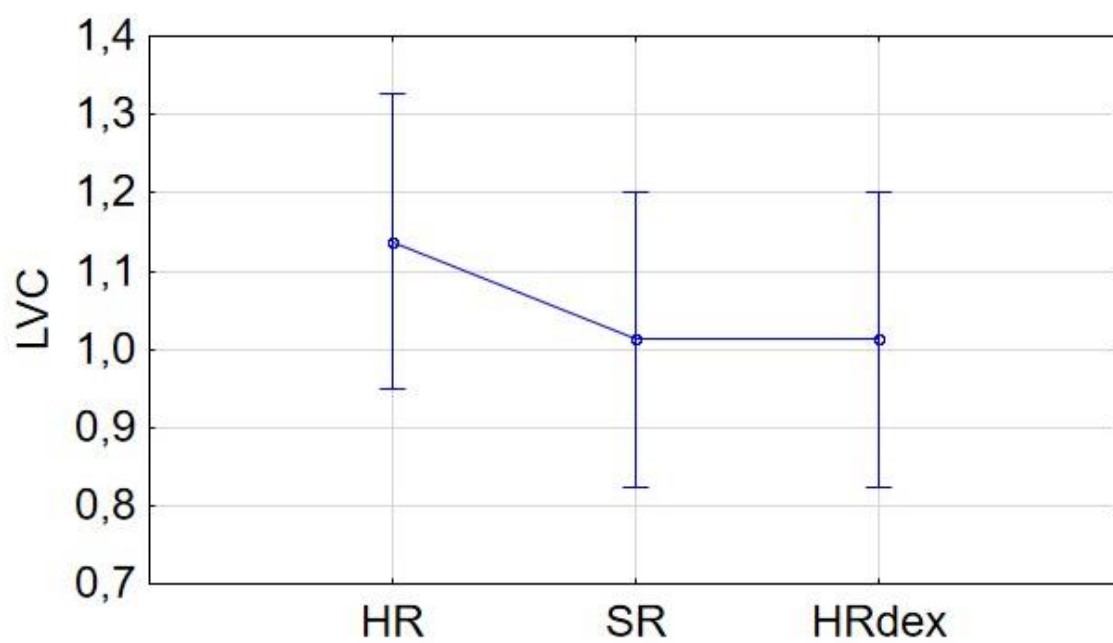
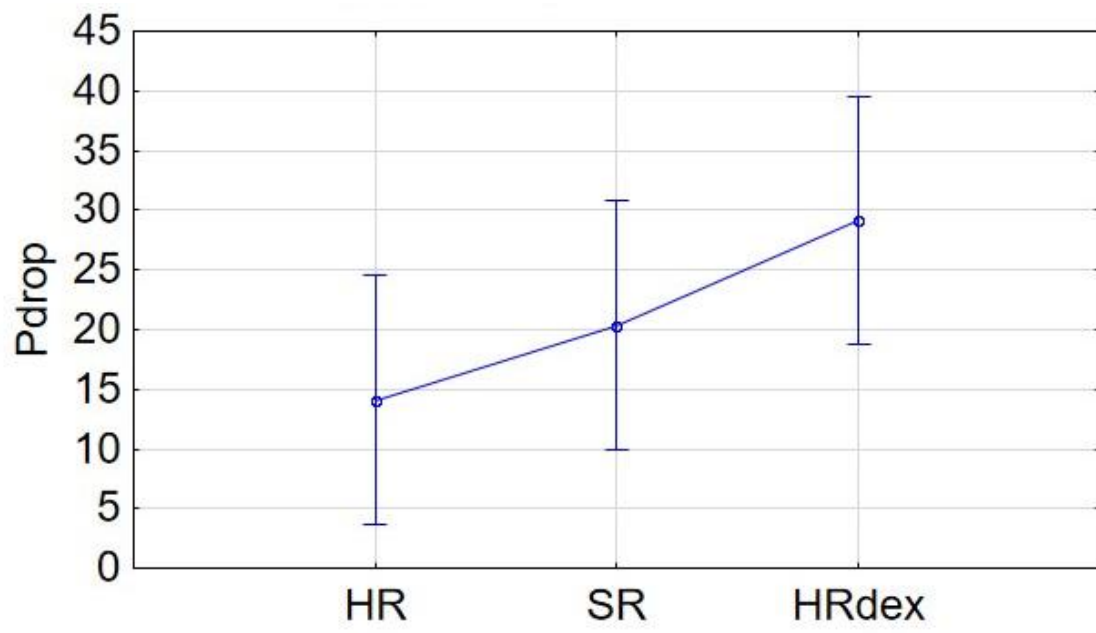


Figure 4-6



## CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE

L'analyse de sensibilité du modèle CircAdapt a permis de réduire drastiquement le nombre d'entrée nécessaires à la méthode d'identification inverse des propriétés mécaniques du ventricule gauche. Les propriétés mécaniques LVS, LVC et Pdrop sont parmi les plus influentes sur la sortie en volume du ventricule gauche comme ce qui était attendu d'après la revue de littérature. Les meilleurs résultats d'optimisation à partir de la méthode d'identification inverse ont montré qu'il était possible de combiner l'utilisation du modèle CircAdapt et une boucle d'optimisation inverse afin d'identifier les paramètres mécaniques des volontaires de la cohorte. Les propriétés mécaniques du ventricule gauche du groupe SR sont très semblables à celles du groupe sain et l'effet cardioprotecteur de la dexrazoxane s'est montré avéré dans les résultats présentés. Les résultats concernant la chute de pression artérioveineuse suggèrent que le système nerveux central joue un rôle important de compensation de la fonction cardiaque à travers les composantes périphériques de la chaîne respiratoire.

Une analyse préliminaire de sensibilité du modèle CircAdapt sur le volume du ventricule droit et les pressions intraventriculaires des ventricules gauche et droit (Annexes A à F) a permis de montrer que les résultats obtenus sont très similaires à ceux du ventricule gauche. En effet, les annexes A et B présentent les entrées les plus influentes sur la sortie en volume du ventricule droit. Comme pour le ventricule gauche, c'est Pdrop et les propriétés des tissus des parois du ventricule droit qui sont les plus influentes. Le travail d'analyse de sensibilité du modèle CircAdapt et sa sortie en pressions intraventriculaires (Pressions du ventricule gauche avec les annexes C et D, et celles du ventricule droit avec les annexes E et F) suggèrent une corrélation avec les résultats sur les volumes. En effet, on retrouve parmi les entrées les plus influentes Hr, CO et Pr, les variables basiques du modèle CircAdapt, mais aussi les propriétés mécaniques des parois du ventricule gauche LVS, LVC et Pdrop. Il est intéressant de remarquer que dans l'annexe E, il s'agit non pas des propriétés mécaniques des tissus du ventricule droit (RVS, RVC ou RVM) mais plutôt celles du ventricule gauche (LVS et LVC) qui semblent avoir le plus d'influence sur la pression du ventricule droit. Cependant, il faut souligner que seulement 36 simulations par la méthode de Morris ont généré ces résultats alors qu'un nombre important de trajectoires est nécessaire pour s'assurer de résultats stables [53]. Il demeure cependant intéressant d'avoir une première esquisse de l'influence des paramètres d'entrée sur d'autres sorties du modèle CircAdapt et qui peuvent éventuellement servir de base initiale pour de futurs travaux. Outre les résultats présentés en annexe, certaines analyses pourraient être ajoutées à

cette étude comme une analyse de corrélation entre la dose d'exposition à la doxorubicine chez les volontaires de la cohorte et l'incidence de la cardiotoxicité qui pourrait rajouter éventuellement améliorer la qualité des résultats.

La méthode d'identification inverse étant très couteuse temporellement, il a fallu utiliser les outils disponibles pour réduire les temps de calcul. La méthode de « parallel computing » de Matlab a été utilisée pour faciliter les calculs. Elle consiste en l'utilisation de l'intégralité des cœurs du processeur où chacun d'entre eux est considéré comme un poste de travail virtuel travaillant en parallèle des autres cœurs. Quelques modifications de code ont été nécessaires afin d'adapter l'algorithme aux contraintes de syntaxe de « parallel computing » mais avec 4 cœurs sur l'ordinateur utilisé, la durée des simulations s'est vue divisée par 4. Cependant les simulations ne se sont pas faites de manière fluide. En effet, le modèle de CircAdapt étant à paramètres localisés [15], chaque simulation dépendait de la capacité de l'algorithme à résoudre des équations différentielles plus ou moins complexes. C'est pour ces raisons qu'à de nombreuses reprises l'algorithme a rencontré des erreurs de simulation entraînant des boucles d'erreur en continu et a occasionné une perte de temps conséquente ainsi que le lancement de nouvelles simulations. Le taux de succès du modèle CircAdapt n'a pas été noté mais il pourrait être judicieux de s'y intéresser dans des études ultérieures. L'identification inverse utilisée paraît donc complexe et lourde à appliquer, c'est pour ces raisons qu'il serait judicieux d'envisager et de développer des méthodes alternatives pour des études ultérieures afin de conserver un bon équilibre entre la qualité des résultats et la facilité à implémenter une telle méthode.

## CHAPITRE 6 CONCLUSION

Ce mémoire avait pour objectif de développer une méthode d'identification inverse permettant d'optimiser au repos des paramètres mécaniques des tissus cardiaques de volontaires guéris de cancer à partir de données IRM et d'établir des tendances discriminatives au sein des groupes à risque de ces volontaires en fonction des résultats de l'identification inverse. Après une analyse de sensibilité du modèle CircAdapt en suivant la méthode de Morris, il a été possible de déterminer quels paramètres devaient être intégrés en priorité dans notre analyse. Puisqu'un des problèmes courants de modèles numériques cardiaques est le nombre trop important de variables d'entrée, ce travail préliminaire a permis de mieux cibler la stratégie adoptée mais aussi d'adapter avec précision l'utilisation du modèle CircAdapt au projet. Cette étape fut primordiale pour construire l'algorithme de la méthode d'identification inverse puisqu'il a été possible de réduire à 3 paramètres le nombre d'entrée variables dans le modèle CircAdapt. Cette dernière utilisait des données issues de plusieurs types d'instrumentation, à savoir des données IRM et des données de tests d'effort réalisés sur le dispositif PhysioFlow. Cette méthode étant très chronophage (des milliers de simulations d'environ 45 secondes chacune), des restrictions ont dû être adoptées. Afin d'obtenir des résultats exploitables il a fallu trouver une discrétisation adaptée des paramètres d'entrée à faire varier dans la boucle d'optimisation ainsi qu'une bonne méthode d'analyse statistique.

L'analyse de sensibilité par la méthode de Morris du modèle CircAdapt a permis d'identifier les entrées les plus influentes sur les sorties étudiées. La méthode d'identification inverse a permis d'estimer avec succès des propriétés mécaniques actives et passives du myocarde d'environ la moitié de la cohorte d'étude mais, d'après les études statistiques effectuées, les résultats n'étaient pas significatifs. Il a été cependant possible de mettre en avant des tendances au sein des groupes à risque. Les objectifs spécifiques de la maîtrise, comme ils ont été présentés précédemment, ont donc été atteints et l'hypothèse de recherche est validée : les propriétés mécaniques du ventricule gauche semblent altérées par un traitement à la doxorubicine chez des volontaires guéris de LLA et offrent un potentiel d'utilisation comme biomarqueur d'insuffisance cardiaque.

Par la suite, des études approfondies au sein de la même cohorte seraient judicieuses. En effet, ajouter plus de variables à la méthode d'identification inverse renforcerait la robustesse de



l'optimisation des volumes pour chaque patient de la cohorte et l'utilisation en parallèle de la sortie en pression du ventricule gauche de CircAdapt pourrait ajouter un complément d'information utile à la différenciation des volontaires selon leur groupe à risque. Enfin, utiliser des données comparatives autres que les volumes IRM telles que des données échographiques au sein des mêmes travaux réalisés pourrait aussi donner des résultats exploitables.

De plus, comme cela a été présenté précédemment; les propriétés mécaniques du cœur sont des bons indicateurs de la viabilité des tissus cardiaques et peuvent prédire certaines maladies cardiovasculaires, la méthode inverse pourrait ainsi être généralisée à tout type de pathologie cardiaque en ciblant les tissus cardiaques concernés.

Enfin, parmi les données PhysioFlow utilisées, nous retrouvons aussi celles acquises à l'effort et qui auraient pu être utilisées en combinaison avec des images IRM à l'effort. Ces dernières sont découpées en paliers d'effort croissants offrant ainsi une base de données progressive. Dès lors, la même stratégie de travail pourrait être adaptée pour simuler le comportement mécanique de volontaires pendant l'adaptation à l'effort.

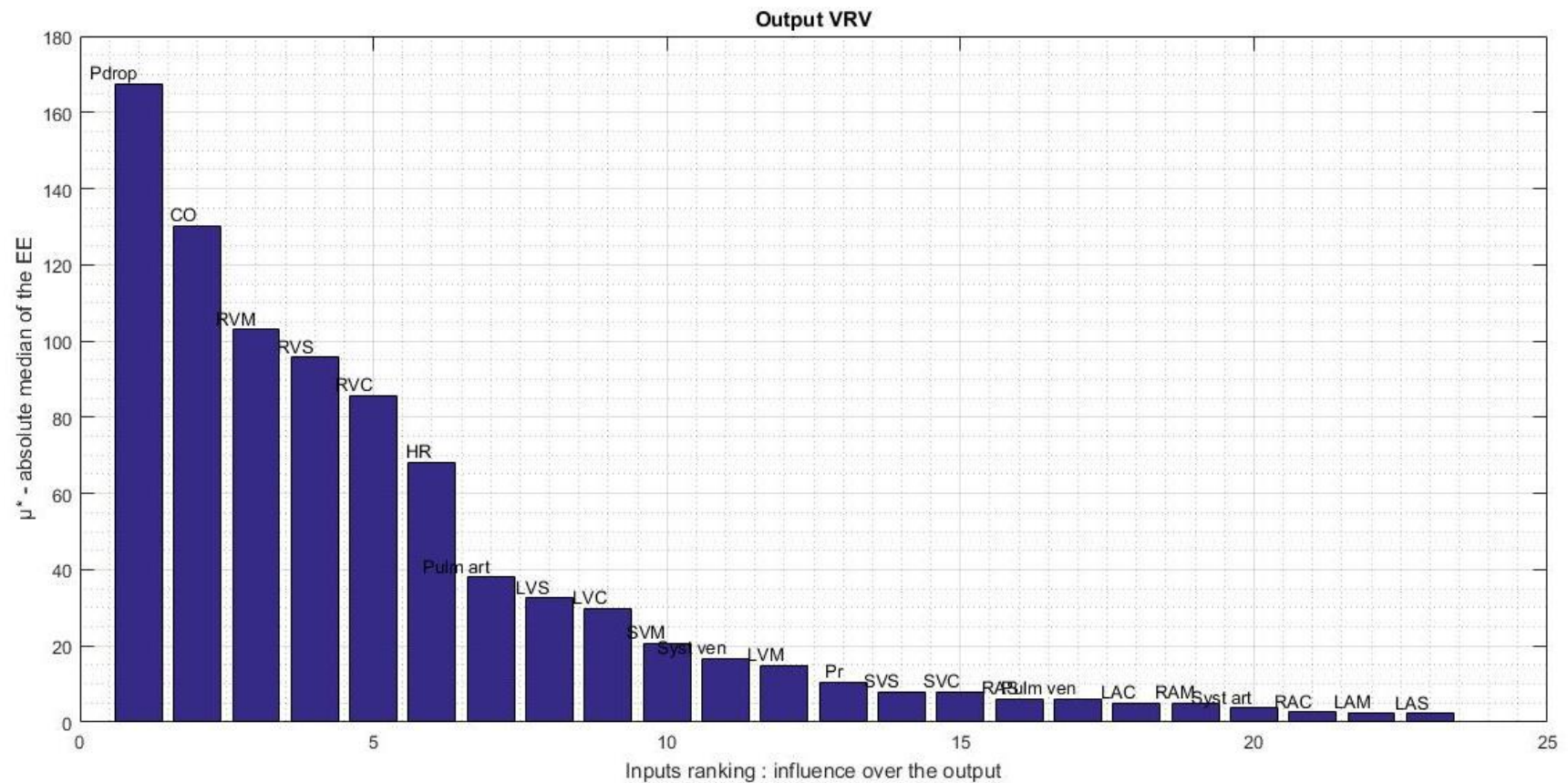
## REFERENCES

1. OMS. À propos des maladies cardiovasculaires. 2019; Available from: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/fr/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/fr/).
2. Singal, P.K. and N. Iliskovic, *Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(13): p. 900-905.
3. Chatterjee, K., et al., *Doxorubicin cardiomyopathy*. Cardiology, 2010. **115**(2): p. 155-62.
4. Marcoux, S., et al., *The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors*. Pediatr Blood Cancer, 2017. **64**(6).
5. Levy, E., et al., *Cardiometabolic Risk Factors in Childhood, Adolescent and Young Adult Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia - A Petale Cohort*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 17684.
6. Delvin, E., et al., *Vitamin D nutritional status and bone turnover markers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: A PETALE study*. Clin Nutr, 2019. **38**(2): p. 912-919.
7. Burns, W., et al., *Cancer-related effects on relationships, long-term psychological status and relationship satisfaction in couples whose child was treated for leukemia: A PETALE study*. PLoS One, 2018. **13**(9): p. e0203435.
8. Boulet-Craig, A., et al., *DIVERGT screening procedure predicts general cognitive functioning in adult long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: A PETALE study*. Pediatr Blood Cancer, 2018. **65**(9): p. e27259.
9. Anestin, A.S., et al., *Psychological risk in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and its association with functional health status: A PETALE cohort study*. Pediatr Blood Cancer, 2018. **65**(11): p. e27356.
10. Wang, Z.J., et al., *Left Ventricular Diastolic Myocardial Stiffness and End-Diastolic Myofibre Stress in Human Heart Failure Using Personalised Biomechanical Analysis*. J Cardiovasc Transl Res, 2018. **11**(4): p. 346-356.
11. Dabiri, Y., et al., *Relationship of Transmural Variations in Myofiber Contractility to Left Ventricular Ejection Fraction: Implications for Modeling Heart Failure Phenotype With Preserved Ejection Fraction*. Front Physiol, 2018. **9**: p. 1003.
12. Whitaker, J., et al., *The role of myocardial wall thickness in atrial arrhythmogenesis*. Europace, 2016. **18**(12): p. 1758-1772.
13. Lumens, J., et al., *Three-wall segment (TriSeg) model describing mechanics and hemodynamics of ventricular interaction*. Ann Biomed Eng, 2009. **37**(11): p. 2234-55.
14. Lumens, J., *Creating your own virtual patient with CircAdapt Simulator*. European heart journal, 2014. **V 35 6**: p. 335-7.
15. Arts, T., et al., *Adaptation to mechanical load determines shape and properties of heart and circulation: the CircAdapt model*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **288**(4): p. H1943-54.
16. Woods, R.H., *A Few Applications of a Physical Theorem to Membranes in the Human Body in a State of Tension*. Journal of anatomy and physiology, 1892. **26**(Pt 3): p. 362-370.
17. Sandler, H. and T. Dodge Harold, *Left Ventricular Tension and Stress in Man*. Circulation Research, 1963. **13**(2): p. 91-104.
18. Wong, A.Y.K. and P.M. Rautaharju, *Stress distribution within the left ventricular wall approximated as a thick ellipsoidal shell*. American Heart Journal, 1968. **75**(5): p. 649-662.
19. Streeter, D.D., Jr., et al., *Stress distribution in the canine left ventricle during diastole and systole*. Biophys J, 1970. **10**(4): p. 345-63.
20. Janz, R.F. and R.J. Waldron, *Some implications of a constant fiber stress hypothesis in the diastolic left ventricle*. Bull Math Biol, 1976. **38**(4): p. 401-13.

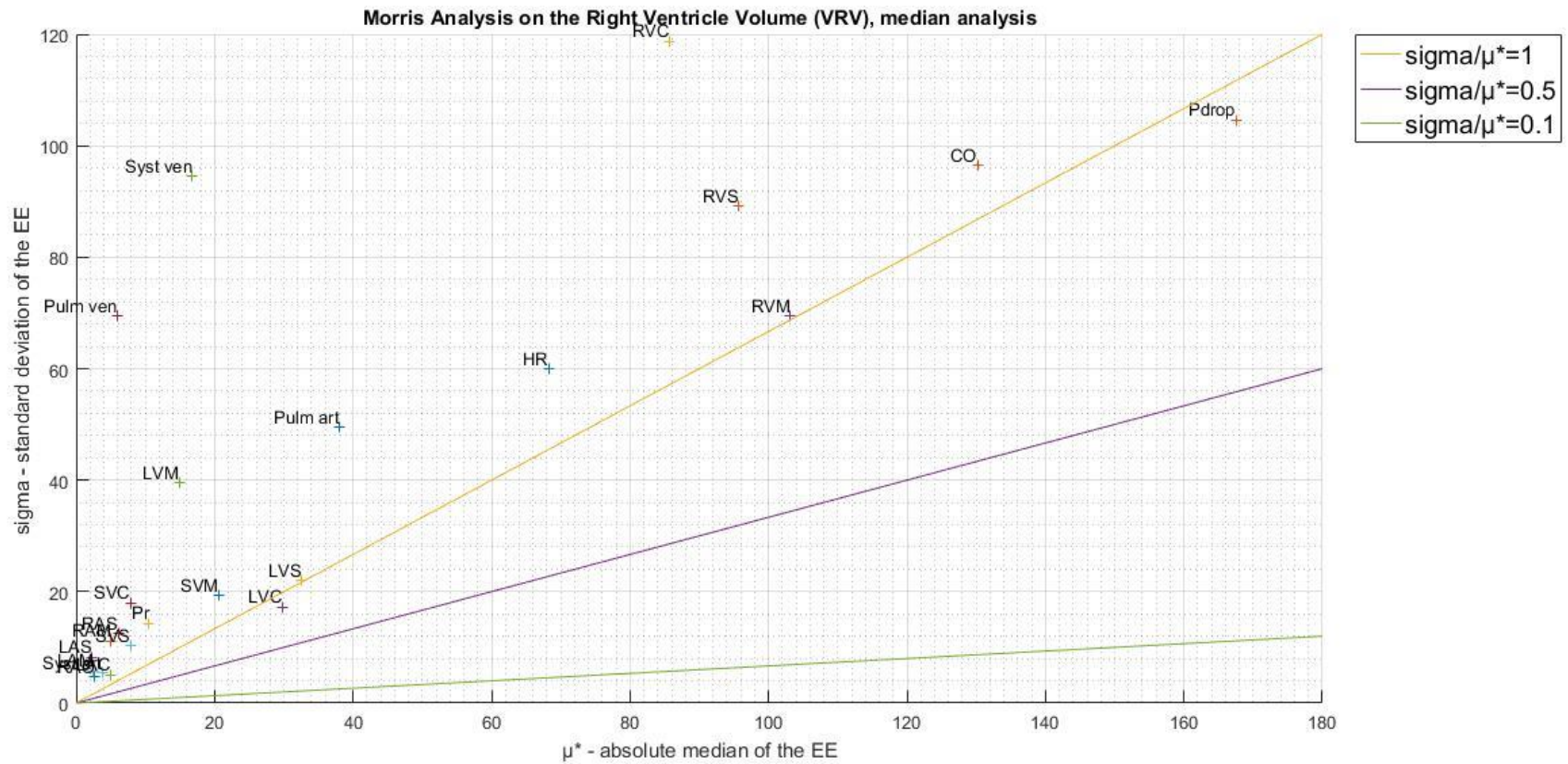
21. Mirsky, I., *Effects of anisotropy and nonhomogeneity on left ventricular stresses in the intact heart*. The bulletin of mathematical biophysics, 1970. **32**(2): p. 197-213.
22. Mirsky, I., *Assessment of passive elastic stiffness of cardiac muscle: mathematical concepts, physiologic and clinical considerations, directions of future research*. Prog Cardiovasc Dis, 1976. **18**(4): p. 277-308.
23. Holzapfel, G.A. and R.W. Ogden, *Constitutive modelling of passive myocardium: a structurally based framework for material characterization*. Philos Trans A Math Phys Eng Sci, 2009. **367**(1902): p. 3445-75.
24. Kerckhoffs, R.C., et al., *Coupling of a 3D finite element model of cardiac ventricular mechanics to lumped systems models of the systemic and pulmonic circulation*. Ann Biomed Eng, 2007. **35**(1): p. 1-18.
25. Usyk, T., I. J. LeGrice, and A. D. McCulloch, *Computational model of three-dimensional cardiac electromechanics*. Vol. 4. 2002. 249-257.
26. Nash, M. and P. J. Hunter, *Computational Mechanics of the Heart*. Vol. 61. 2000. 113-141.
27. Singal, P.K., L.E. Deally Cm Fau - Weinberg, and L.E. Weinberg, *Subcellular effects of adriamycin in the heart: a concise review*. (0022-2828 (Print)).
28. Sinha Bk Fau - Katki, A.G., et al., *Adriamycin-stimulated hydroxyl radical formation in human breast tumor cells*. (0006-2952 (Print)).
29. Lefrak Ea Fau - Pitha, J., et al., *A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity*. (0008-543X (Print)).
30. Allen, A., *The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs*. (0093-7754 (Print)).
31. Von Hoff Dd Fau - Rozenzweig, M., M. Rozenzweig M Fau - Piccart, and M. Piccart, *The cardiotoxicity of anticancer agents*. (0093-7754 (Print)).
32. Hasinoff, B.B. and E.H. Herman, *Dexrazoxane: how it works in cardiac and tumor cells. Is it a prodrug or is it a drug?* (1530-7905 (Print)).
33. Wiseman, L.R. and C.M. Spencer, *Dexrazoxane. A review of its use as a cardioprotective agent in patients receiving anthracycline-based chemotherapy*. (0012-6667 (Print)).
34. Magnano, L.C., et al., *Cardiac complications of chemotherapy: role of prevention*. (1092-8464 (Print)).
35. Lipshultz, S.E., et al., *Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial*. The Lancet Oncology, 2010. **11**(10): p. 950-961.
36. Danielsen, M. and J.T. Ottesen, *Applied mathematical Models in Human Physiology - A Cardiovascular Model*. 2004.
37. Myers, T.G., et al., *Modelling the cardiovascular system for assessing the blood pressure curve*. Math Ind Case Stud, 2017. **8**(1): p. 2.
38. Albanese, A., et al., *An integrated mathematical model of the human cardiopulmonary system: model development*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016. **310**(7): p. H899-921.
39. Arts, T., et al., *Modeling the relation between cardiac pump function and myofiber mechanics*. Journal of Biomechanics, 2003. **36**(5): p. 731-736.
40. Morris, M.D., *Factorial Sampling Plans for Preliminary Computational Experiments*. Technometrics, 1991. **33**(2): p. 161-174.
41. Dean, A., *Screening : methods for experimentation in industry, drug discovery, and genetics*, S. Lewis, Editor. 2006, Springer Science+Business Media: New York .:
42. Bettonvil, B. and J.P.C. Kleijnen, *Searching for important factors in simulation models with many factors: Sequential bifurcation*. European Journal of Operational Research, 1997. **96**(1): p. 180-194.
43. Montgomery, D.C., *Design and Analysis of Experiments, 6th Edition Set*. 2007: John Wiley & Sons, Limited.

44. O'Neill, R.V., R.H. Gardner, and J.B. Mankin, *Analysis of parameter error in a nonlinear model*. Ecological Modelling, 1980. **8**: p. 297-311.
45. Downing, D.J., R.H. Gardner, and F.O. Hoffman, *An Examination of Response-Surface Methodologies for Uncertainty Analysis in Assessment Models*. Technometrics, 1985. **27**(2): p. 151-163.
46. Yu, C., J.-J. Cheng, and A.J. Zielen, *Sensitivity analysis of the RESRAD, a dose assessment code*. 1991.
47. Hill, M.C. and C. Tiedeman, *Effective groundwater model calibration: With analysis of data, sensitivities, predictions, and uncertainty*. 2007: Wiley.
48. M. Sobol, I., *Sensitivity Estimates for Nonlinear Mathematical Models*. Vol. 2. 1990.
49. Nguyen, T.G. and J.L.d. Kok, *Systematic testing of an integrated systems model for coastal zone management using sensitivity and uncertainty analyses*. Environ. Model. Softw., 2007. **22**(11): p. 1572-1587.
50. Nossent, J., P. Elsen, and W. Bauwens, *Sobol' sensitivity analysis of a complex environmental model*. Environmental Modelling & Software, 2011. **26**(12): p. 1515-1525.
51. Garcia Sanchez, D., et al., *Application of sensitivity analysis in building energy simulations: Combining first- and second-order elementary effects methods*. Energy and Buildings, 2014. **68**: p. 741-750.
52. Campolongo, F., J. Cariboni, and A. Saltelli, *An effective screening design for sensitivity analysis of large models*. Environmental Modelling & Software, 2007. **22**(10): p. 1509-1518.
53. Menberg, K., Y. Heo, and R. Choudhary, *Sensitivity analysis methods for building energy models: Comparing computational costs and extractable information*. Vol. 133. 2016. 433-445.
54. P. Neuman, S., *Calibration of Distributed Parameter Ground-water Flow Models Viewed as a Multiple-Objective Decision Process Under Uncertainty*. Vol. 9. 1973. 1006-1021.
55. Frind, E.O. and G.F. Pinder, *Galerkin solution of the inverse problem for aquifer transmissivity*. Water Resources Research, 1973. **9**(5): p. 1397-1410.
56. Nelson, R.W., *In-Place Determination of Permeability Distribution for Heterogeneous Porous Media Through Analysis of Energy Dissipation*. Society of Petroleum Engineers Journal, 1968. **8**(01): p. 33-42.
57. Kalman, R.E., *A New Approach to Linear Filtering and Prediction Problems*. Journal of Basic Engineering, 1960. **82**(1): p. 35-45.
58. Hatzipantelis, E.S., et al., *Thrombomodulin and von Willebrand factor: relation to endothelial dysfunction and disease outcome in children with acute lymphoblastic leukemia*. (1421-9662 (Electronic)).
59. Noren-Nystrom, U., et al., *Vascular density in childhood acute lymphoblastic leukaemia correlates to biological factors and outcome*. Br J Haematol, 2009. **146**(5): p. 521-30.
60. Tillmann, V., et al., *Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. J Bone Miner Res, 2002. **17**(6): p. 1073-80.
61. Reilly, J.J., et al., *Reduced energy expenditure in preobese children treated for acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Res, 1998. **44**(4): p. 557-62.
62. van Brussel, M., et al., *Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review*. Leukemia, 2005. **19**(1): p. 13-7.
63. Lumens, J. and T. Delhaas, *Cardiovascular modeling in pulmonary arterial hypertension: focus on mechanisms and treatment of right heart failure using the CircAdapt model*. Am J Cardiol, 2012. **110**(6 Suppl): p. 39S-48S.

## ANNEXE A RÉSULTATS DE LA MÉTHODE DE MORRIS SUR LE VOLUME DU VENTRICULE DROIT – CLASSEMENT DES ENTRÉES

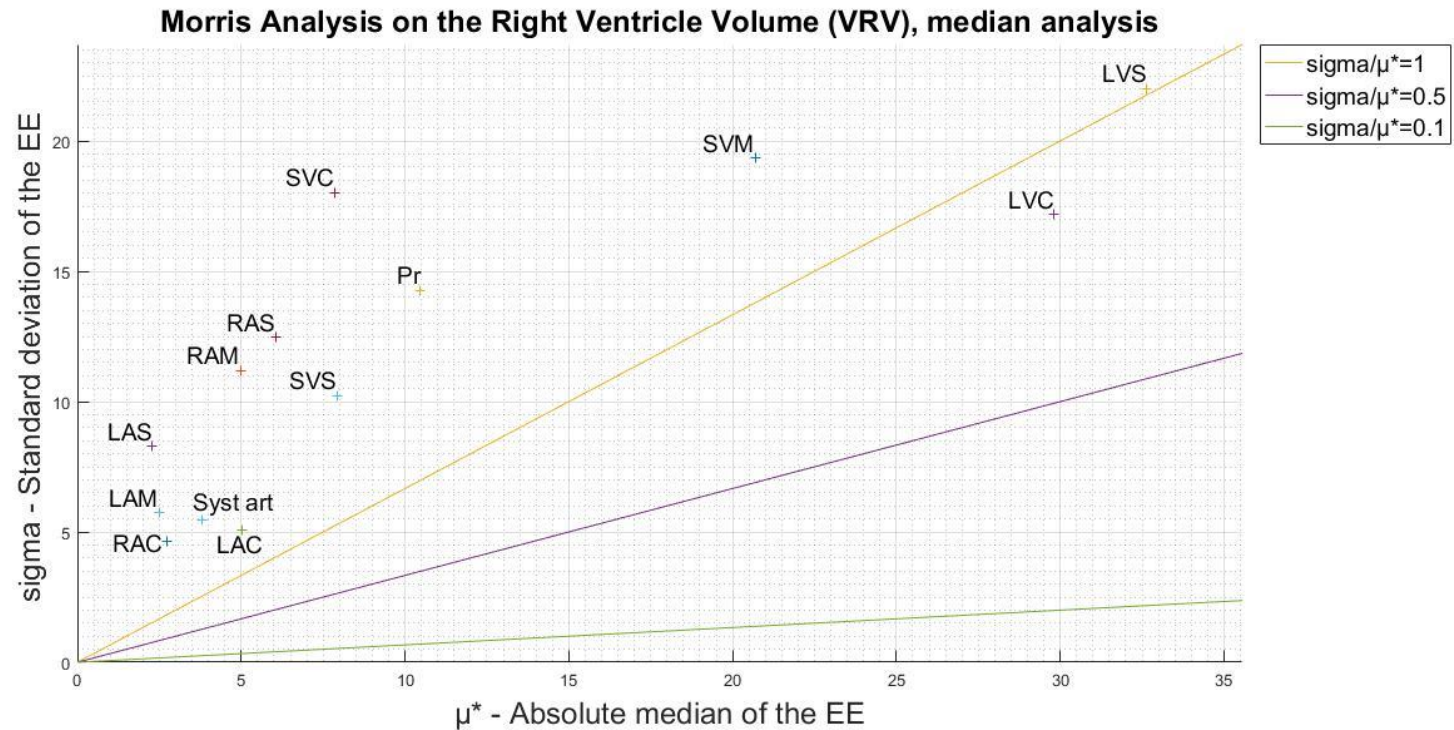


## ANNEXE B-1 RÉSULTATS DE LA MÉTHODE DE MORRIS SUR LE VOLUME DU VENTRICULE DROIT – GRAPHE DE SYNTHÈSE

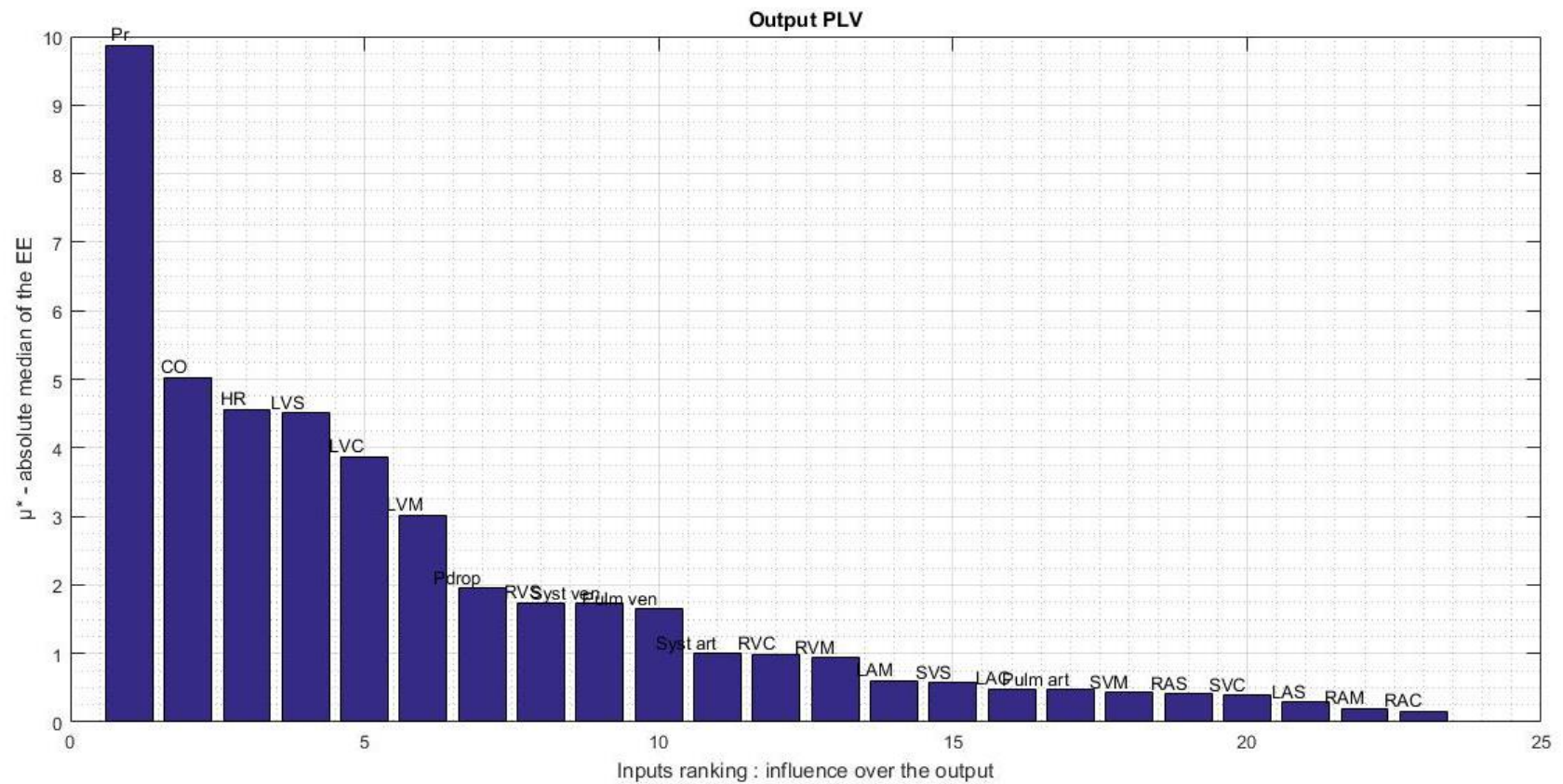




## ANNEXE C-2 RÉSULTATS DE LA MÉTHODE DE MORRIS SUR LE VOLUME DU VENTRICULE DROIT – GRAPHE DE SYNTHÈSE – ZOOM SUR DONNÉES SUPERPOSÉES

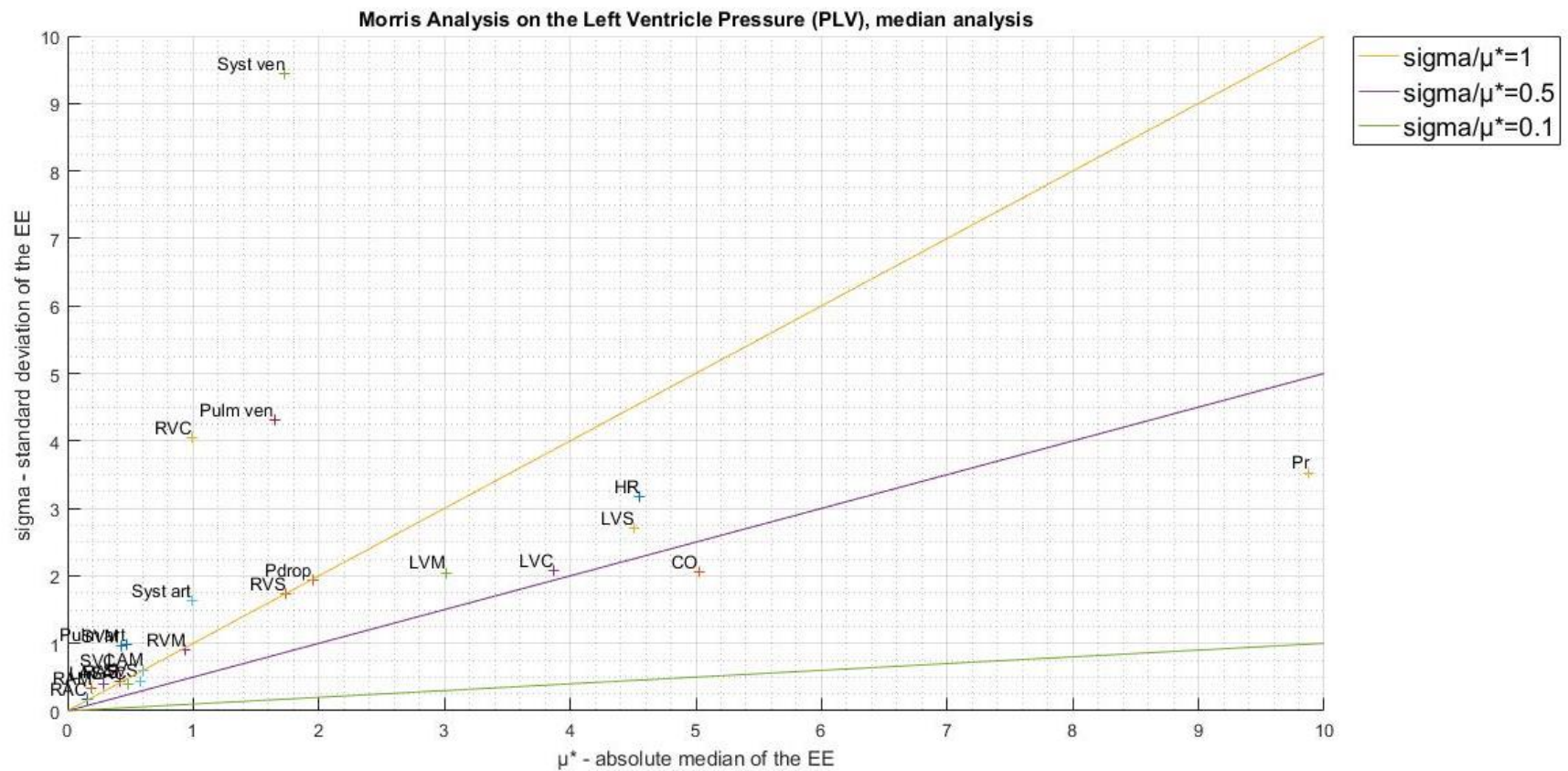


## ANNEXE D RÉSULTATS DE LA MÉTHODE DE MORRIS SUR LA PRESSION DU VENTRICULE GAUCHE – CLASSEMENT DES ENTREES

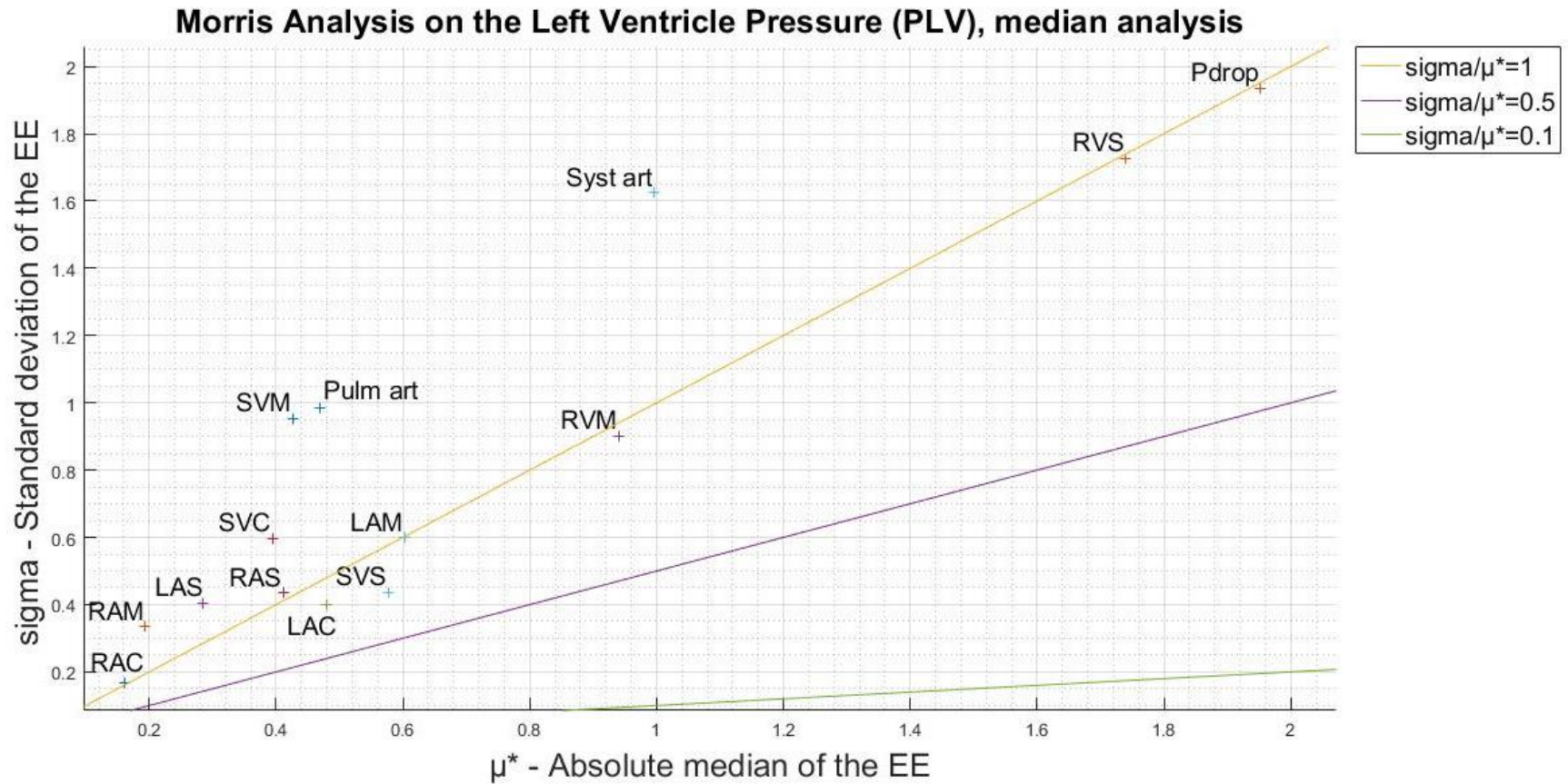




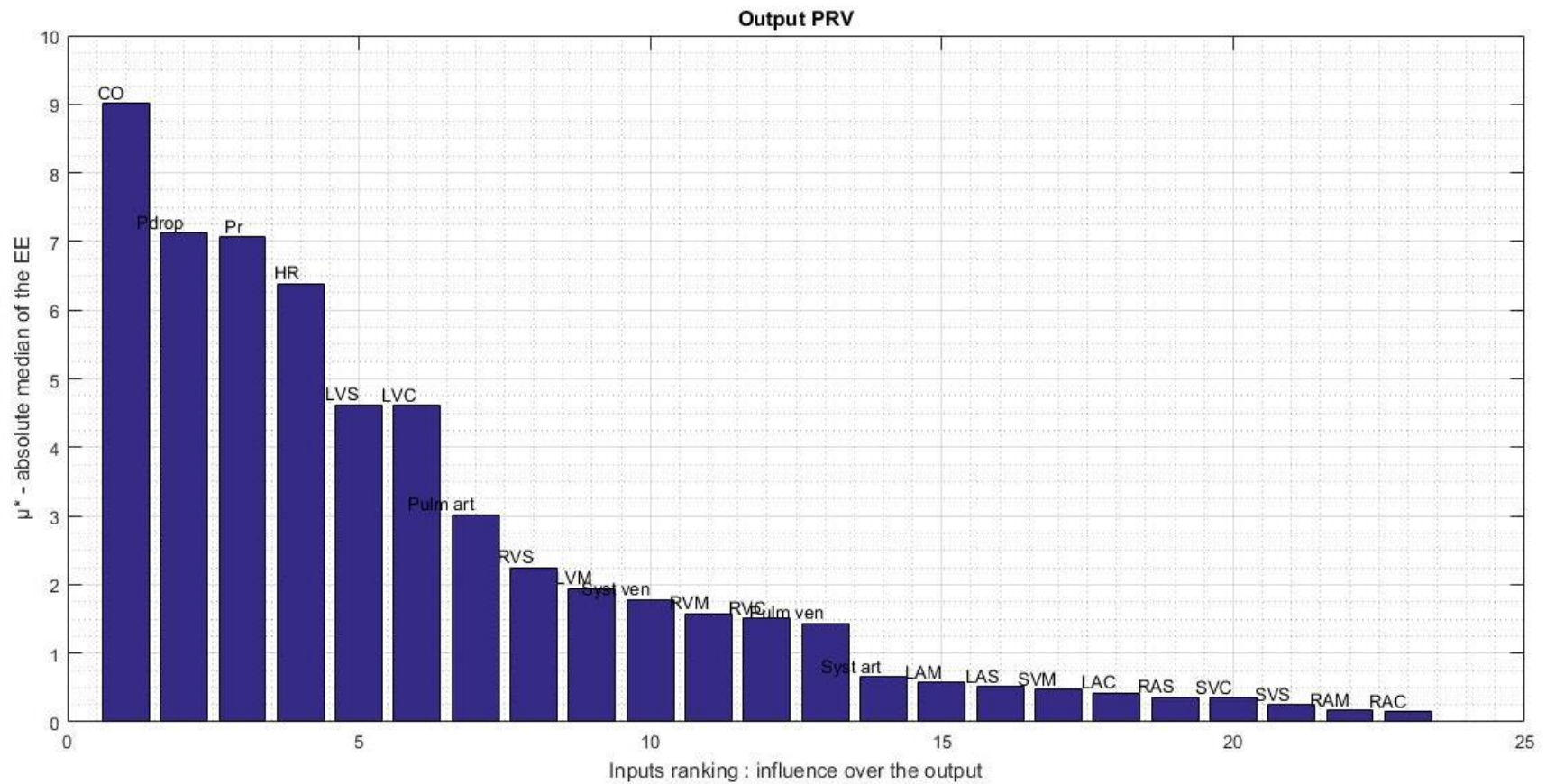
# ANNEXE E-1 RÉSULTATS DE LA MÉTHODE DE MORRIS SUR LA PRESSION DU VENTRICULE GAUCHE – GRAPHE DE SYNTHÈSE



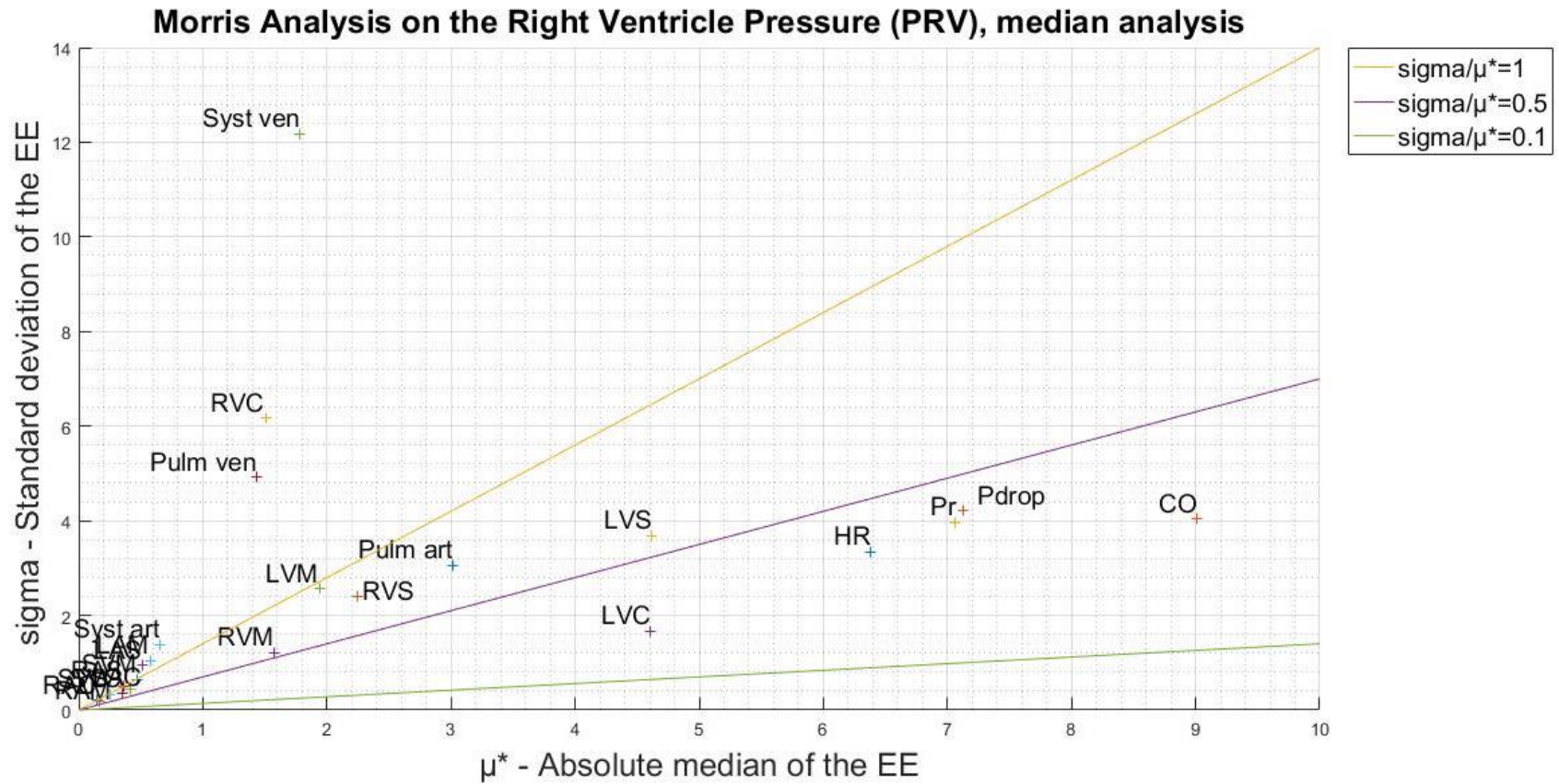
**ANNEXE F-2 RÉSULTATS DE LA MÉTHODE DE MORRIS SUR LA PRESSION DU VENTRICULE  
GAUCHE – GRAPHE DE SYNTHÈSE – ZOOM SUR DONNÉES SUPERPOSÉES**



## ANNEXE G RÉSULTATS DE LA MÉTHODE DE MORRIS SUR LA PRESSION DU VENTRICULE DROIT – CLASSEMENT DES ENTREES



# ANNEXE H-1 RÉSULTATS DE LA MÉTHODE DE MORRIS SUR LA PRESSION DU VENTRICULE DROIT – GRAPHE DE SYNTHÈSE





**ANNEXE I-2 RÉSULTATS DE LA MÉTHODE DE MORRIS SUR LA PRESSION DU VENTRICULE  
DROIT – GRAPHE DE SYNTHÈSE – ZOOM SUR DONNÉES SUPERPOSÉES**

